Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ ПО ТЕМЕ «ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

Кафедра онкологии и паллиативной медицины

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Авторы:

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Тумян Гаяне Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Барях Елена Александровна, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГКБ №52, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, г. Москва

Поляков Алексей Сергеевич, к.м.н, начальник гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Учебный модуль 1
«Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19»

Код	*Темы рабочей программы*
1.1	Эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции
1.2	Клинические особенности коронавирусной инфекции у онкогематологических пациентов

Пандемия COVID19
Статус на 07 мая 2020

- **Подтверждённые случаи – 3 775 667**
- **Смерти – 264 406**
- **Выздоровевшие – 1 253 536**

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

RU/ADC/0420/0050

Пандемия COVID19
Статус на 23 апреля 2020

№	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/

RU/ADC/0420/0050

Уровень смертности в зависимости от хронических заболеваний

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

RU/ADC/0420/0050

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть инфекции COVID19

Коэффициент летальности у пациентов без сопутствующей патологии - 0.9%.

Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск смерти пациента от инфекции COVID19

Смертность при COVID-19 в зависимости от предсуществующей коморбидности:

Представлен риск смерти пациента с COVID-19 и с данной сопутствующей патологией

Проценты не суммируются до 100%, так как это не доля смертей при конкретной патологии а риск смерти при ее наличии.

Предсуществующая сопутствующая патология	Смертность Подтвержденные лабораторно случаи	Смертность Все случаи, расцененные как COVID19
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/

RU/ADC/0420/0050

VIEWPOINT

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		**Китай** на 11 февраля 2020	
	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**

Onder G et al. *JAMA.* Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667

VIEWPOINT

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 лет
- 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 было сопутствующее заболевание
- У 91 (25,6%) -2 заболевания
- ***У 172 (48,5%) -3 заболевания***

RU/ADC/0420/0050

Onder G et al. *JAMA.* Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667

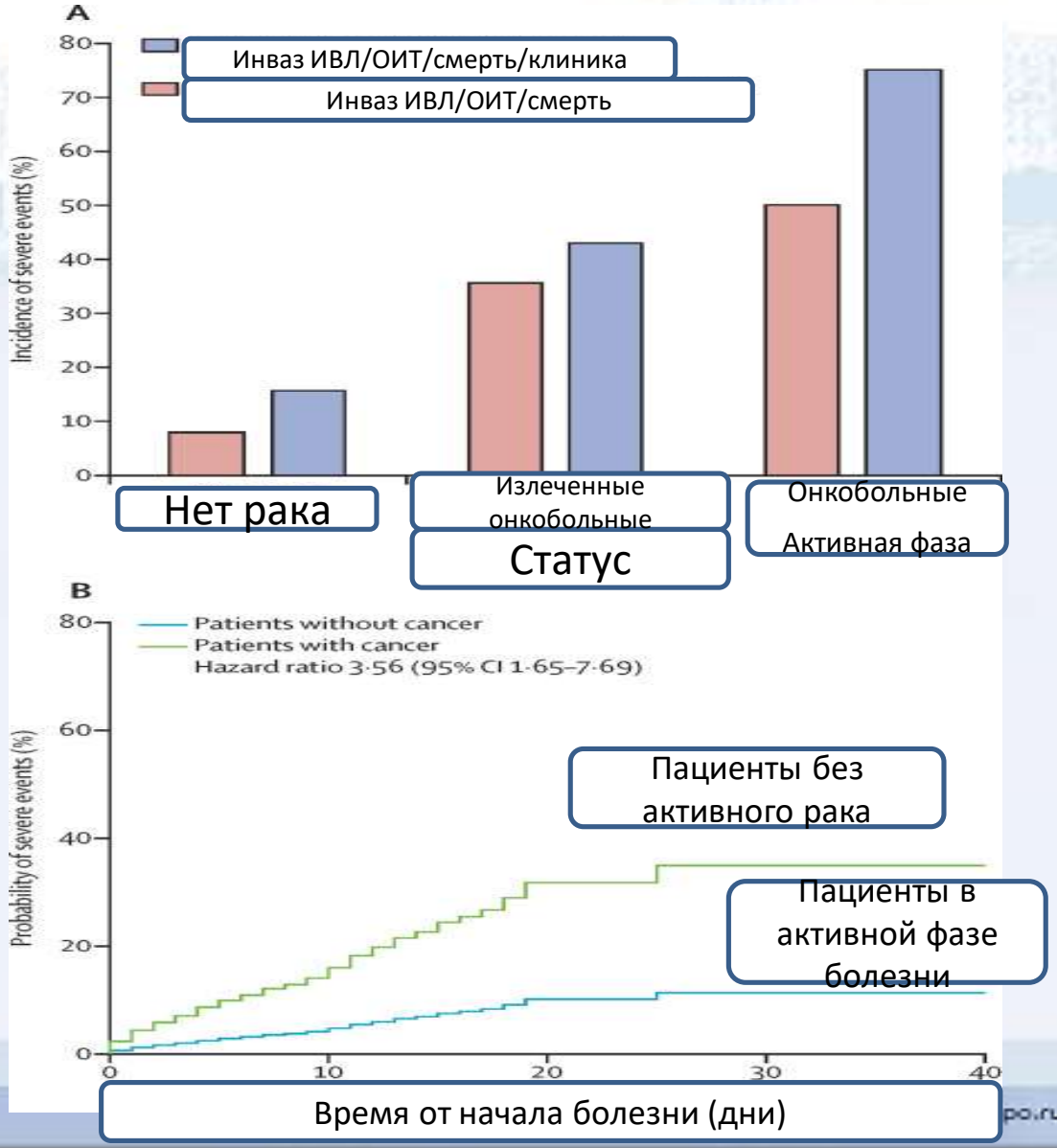
THE LANCET
Oncology

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/S1470-2045(20)30096-6

RU/ADC/0420/0050



Supplementary appendix

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

Supplement to: Liang W, Guan W, Chen R, 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/S1470-2045(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

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

https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1470204520300966-mmc1.pdf

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

RU/ADC/0420/0050

Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Search | Coronavirus

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 ≥ 65лет
- Люди проживающие в домах престарелых/домах инвалидов

Люди любого возраста с имеющимися сопутствующими заболеваниям, особенно неконтролируемыми:

- Пациенты с хроническими болезнями легких или астма средней/тяжелой степени
- Пациенты с серьезными заболеваниями сердца
- Иммунокомпроментированные пациенты
  - получающие противоопухолевую терапию
  - курящие, после трансплантаций органов/ГСК,
  - иммунодецифитные 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 >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?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fspecific-groups%2Fhigh-risk-complications.html

Supplementary appendix

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

Supplement to: Liang W, Guan W, Chen R, 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/S1470-2045(20)30096-6.

Таблица:

Основная информация о пациентах с онкопатологией - 18 случаев

Table S1. Baseline information of Cases with Cancer History

ID	District*	Time*	Sex	Complication	Age	Course*(year)	Tumor Type	Phase	Severe events (Yes/No)
NO.1	Hubei	2020/1/22	Male	No	83	4	Bladder cancer	Postoperative routine follow-up	Yes
NO.2	Hubei	2020/1/9	Male	Diabetes, Hypertension	87	2	Colonic tubular adenocarcinoma	Postoperative routine follow-up	Yes
NO.3	Hubei	2020/1/3	Male	No	67	0	Adrenal neoplasms	3 weeks after operation	Yes
NO.4	Hubei	2020/1/9	Female	No	68	8	Breast cancer	Surgical resection plus adjuvant chemotherapy 8 years ago	Yes
NO.5	Hubei	2020/1/14	Male	No	58	7	CRCC*	Recurrence, in immunotherapy	Yes
NO.11	Zhejiang	2020/1/20	Female	No	52	0.5	Breast cancer	Postoperative, loss of chemotherapy information	No
NO.12	Shandong	2020/1/25	Male	No	47	1	Lymphoma	N.A.	No
NO.13	Hubei	2020/1/12	Male	Diabetes, Hypertension, Cerebrovascular disease	80	4	Bladder cancer	Postoperative, no chemotherapy information	Yes
NO.14	Hubei	2019/12/27	Male	COPD*	79	5	Colorectal carcinoma	Surgical resection plus adjuvant radiotherapy 5 years ago	Yes
NO.15	Hubei	2020/1/17	Male	No	63	1	Lung adenocarcinoma	In chemotherapy for advanced tumor	Yes
NO.16	Hubei	2020/1/23	Female	CKD*	58	2	Lung carcinoma in situ	Postoperative routine follow-up	No
NO.17	Hubei	2020/1/17	Male	No	58	2	Lung adenocarcinoma	Postoperative, In targeted therapy	No
NO.18	Hubei	2020/1/26	Female	No	55	6	Lung adenocarcinoma	Advanced, In targeted therapy	No

#	Округ	Время	Пол	Сопутствующая патология	Возраст	Анамнез опухоли (лет)	Тип опухоли	Фаза лечения опухоли	Тяжелое течение инфекции
12	Шаньдун	2020 25 Янв	Муж	Нет	47	1	Лимфома	Не применимо	Нет

* District: District of Diagnosis; Time: Time of Preliminary Diagnosis; Course: Course of Tumor; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; CRCC: chromophobe renal cell carcinoma

https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1470204520300966-mmc1.pdf

Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

RU/ADC/0420/0050

Journal Pre-proof

Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China

L. Zhang, F. Zhu, L. Xie, C. Wang, J. Wang, R. Chen, P. Jia, H.Q. Guan, L. Peng, Y. Chen, P. Peng, P. Zhang, Q. Chu, Q. Shen, Y. Wang, S.Y. Xu, J.P. Zhao, M. Zhou

PII: S0923-7534(20)36383-3
DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296
Reference: ANNONC 137
To appear in: *Annals of Oncology*
Received Date: 12 March 2020
Revised Date: 22 March 2020
Accepted Date: 23 March 2020

Характеристики онкологических пациентов с инфекцией COVID19: ретроспективное исследование опыта трех госпиталей Уханя, Китай (*публикация 23 Марта 2020)*

Материалы:

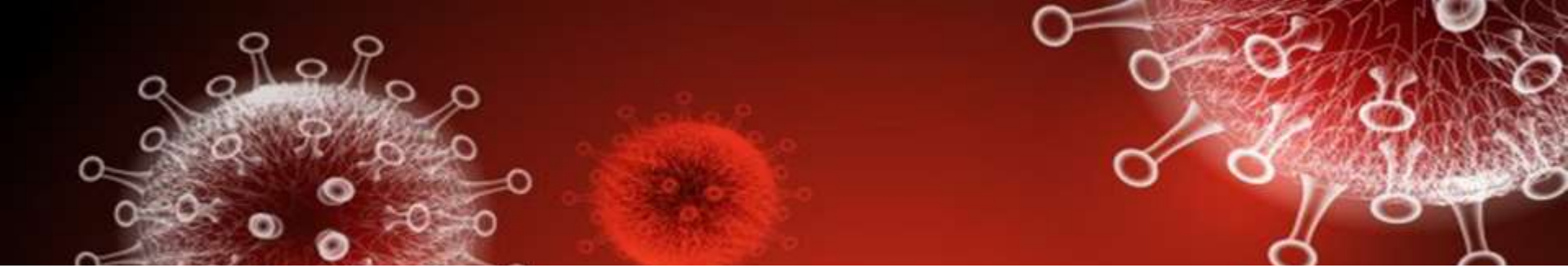
- **28 онкологических больных с инфекцией COVID-19**
- 17 (60,7%) – мужской пол.
- 65 лет – медиана возраста
- Самая частая нозология- **рак легкого (n=7, 25%)**
- **15 (53,6%) – тяжелое течение инфекции**
- **28,6% - умерли**
- Значительное повышение риска развития тяжелого течения инфекции: противоопухолевая терапия проведена *в течение 14 предшествующих дней* .
- «пятнистое уплотнение» легких на КТ при госпитализации было ассоциировано с высоким риском развития тяжелого течения (HR=5.438, 95%CI 1.498-19.748, P=0.010)

Заключение

- *Онкологические больные демонстрируют ухудшение состояния и плохие результаты лечения инфекции COVID-19*
- Рекомендуется, чтобы больные раком, *получающие противоопухолевое лечение*, проходили тщательный скрининг на наличие инфекции COVID-19
- *Следует избегать лечения, вызывающего иммуносупрессию или уменьшать дозы терапии в случае коинфекции COVID-19*

Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China
Zhang, L. et al. Annals of Oncology, Volume 0, Issue 0
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36383-3/fulltext

RU/ADC/0420/0050



Данные регистра пациентов с COVID-19 и гемобластозами

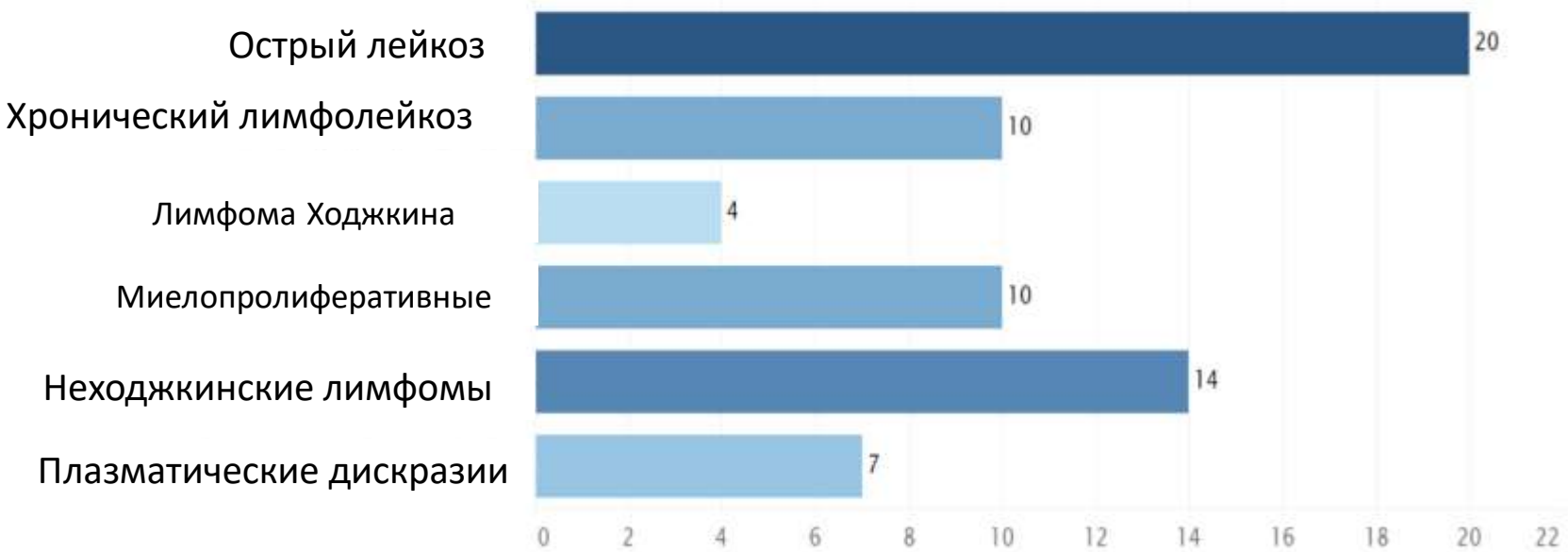
23 апреля 2020

64 случая

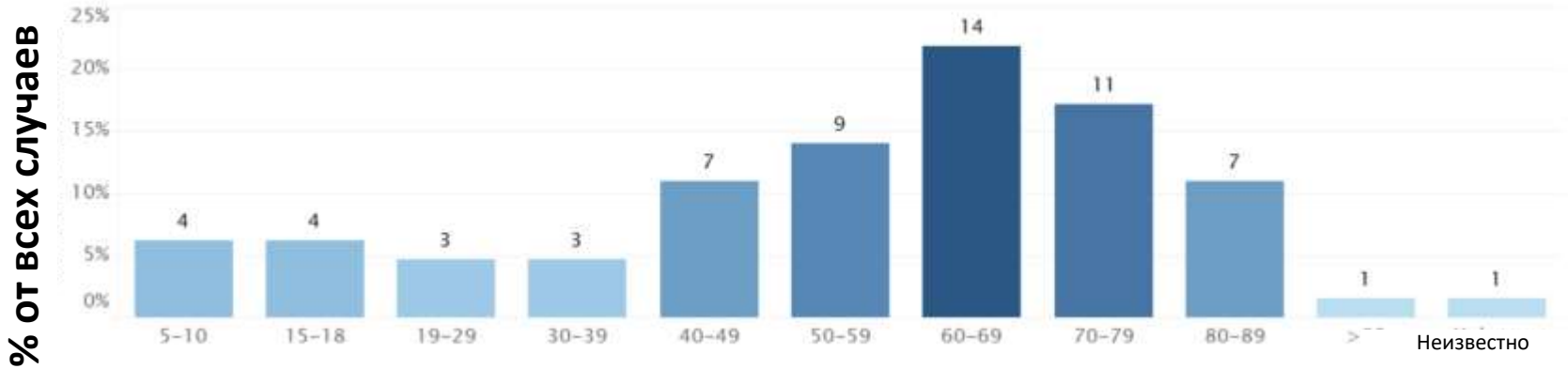
https://www.ashresearchcollaborative.org/covid-19-registry/malignant/data

География COVID-19 - *64 случая*

Варианты гемобластозов



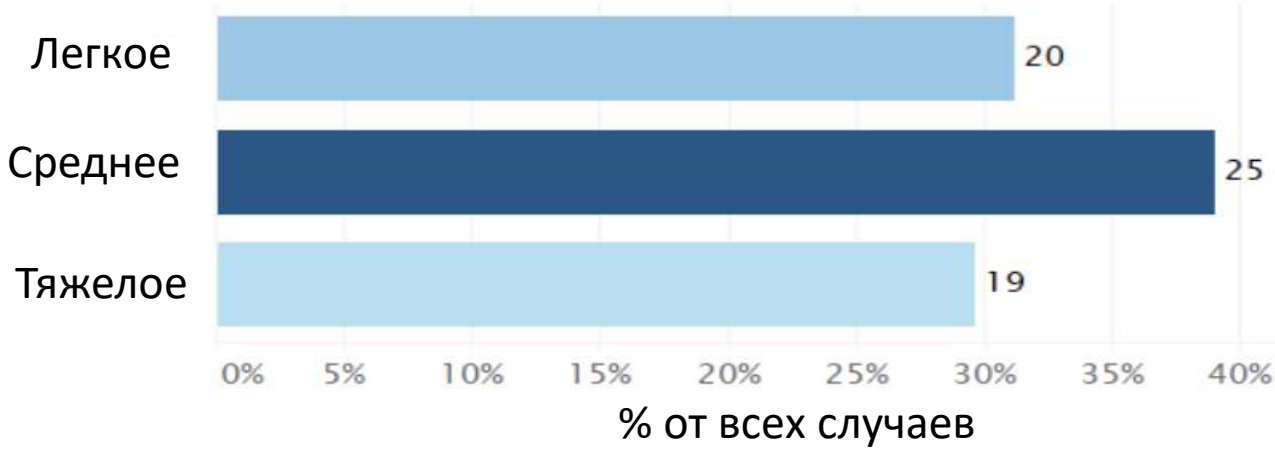
Возрастное распределение



23 апреля 2020

64 случая

Течение COVID-19



Исходы COVID-19

Комбинация онкологического заболевания и нежелательных явлений, ассоциированных с лечением = увеличение риска смерти

Злокачественная опухоль

- Иммуносупрессия
- Осложнения опухолевого процесса

Лечение

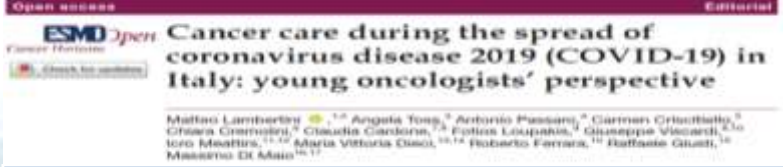
Нежелательные явления

COVID-19

Жизнеугрожающие респираторные осложнения вирусной инфекции

RU/ADC/0420/0050

Как выйти из зоны риска?


Open access Editorial

ESMO Open

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

Matteo Lambertini, Angela Toss, Antonio Passaro, Carmen Criscitiello, Chiara Gramegna, Claudia Cardone, Eftichia Loupakis, Giuseppe Viscardi, Icro Meattini, Maria Vittoria Dieci, Roberto Ferrara, Raffaele Giusti, Massimo Di Maio

Терапия рака во время инфекции COVID19 В Италии: *взгляд «молодых» онкологов*

Практические советы о том, как проводить терапию рака во время COVID-19 пандемии

Пациенты на активном лечении/нуждающиеся в активном лечении	Пациенты в наблюдении (в настоящее время нет активного лечения)	Прием пациентов и опекунов в больницу	Другие случаи регулярного Взаимодействия face-to-face
Индивидуальная оценка риска /выгоды от задержки противоопухолевого лечения ➢ ***Начать/продолжить*** **все адъюв/неоадъюв терапия (и любую другую потенциально лечебную терапию), а также первая линия терапии метастатического рака** ➢ ***Отложите*** **всю терапию за пределами первой линии с ожидаемой умеренной эффективностью (если нет срочной необходимости), поддерживающую терапию и лечение пациентов с низкой опухолевой нагрузкой и медленной прогрессией** ➢ ***Отложить визуализацию*** **для оценки ответа на лечение (если нет срочной необходимости)** ➢ ***Назначение препаратов per os*** **или распределение лекарств на нескольких циклов лечения, если это возможно, на основе доступности поставок и характеристик пациентов** ➢ ***Заменить*** **запланированные посещения не связанные с назначением терапии на обсуждение по почте/звонок по телефону (если нет срочной необходимости)**	звонок врача для оценки клинического состояния, и разрешения визита в лабораторию и визуализации ➢ Разрешить визит в больницу при подозрении на прогрессию ➢ Нужен новый рецепт на лечение ➢ Сильное желание пациентов проводить регулярные осмотры в клинике	➢ Опекуны не допускаются в клиники за всеми амбулаторными пациентами пришедшими на запланированное лечение за исключением случаев документированной необходимости помощи ➢ Допускается максимум один опекун для каждого стационарного больного ➢ Быстрая сортировка по клиническому состоянию до госпитализации в больницу; доступ не разрешен в случае лихорадки и / или симптомов поражения дыхательных путей (такие пациенты идут на COVID19 койки) ➢ Хирургические маски и мытье рук с водно-спиртовым гелем предоставляется всем пациентам на входе в клинику ➢ Ограничение точек входа в больницу с разделением путей для пациентов и персонала	➢ Исключить все face-to-face встречи (конгрессы, семинары и лекции) ➢ Отмена любой групповой деятельность (например, групповая терапия, развлекательные мероприятия и т. д.)

https://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/5/2/e000759.full.pdf Lambertini M *et al*. *ESMO Open* 2020;5:e000759. doi:10.1136/esmoopen-2020-000759

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

Timothy P. Hanna[1,3], Gerald A. Evans[2] and Christopher M. Booth[1,2,3]

Рак, COVID19
и принцип предосторожности:
расстановка приоритетов
лечения во время глобальной пандемии

Низкий приоритет

Высокий приоритет

Непосредственный риск быстрой смерти
Острые лейкемии, агрессивные лимфомы,
мет. герминогенные опухоли

Потенциально тяжелое состояние/ухудшение качества жизни
ЛТ при компрессии СМ или опиоидрезист.болей при MTS в кости

Терапия с целью излечения
ХЛТ для опухолей головы и шеи, РШМ/рак анального канала

Нео/или адъюв. показания с существенной пользой
Адъюв. ХТ КРР III стадии, ХТ/ЛТ при РМЖ высокого риска

Нео/или адъюв. показания со небольшой пользой для ОВ
Нео/или адъюв. ХТ при РМП или адъюв. ХТ НМРЛ

Паллиативные ситуации со значимым «+» выживания
Иммунотерапия (меланома), системная терапия метРМЖ/метКРР

Паллиативные ситуации с низкой выживаемостью/
плохим контролем основных симптомов
Паллиативная ХТ (рак верх. отд. ЖКТ, ЛТ метастазов в кости)

Паллиативные ситуации без + влияния на ОВ/симптомы
Паллиативная ХТ 2/3 линии при многих солидных опухолях

Есть альтернативное лечения или задержка не влияет на результаты
Метастазы в кости, поддающиеся лекарственной терапии
РПЖ подходящий для активного наблюдения

Nature Reviews Clinical Oncology
volume 17, pages268–270(2020)

https://www.nature.com/articles/s41571-020-0362-6.pdf

Nature Reviews Clinical/oncologyncology)
RU/ADC/0420/0050

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%
- Пожилой возраст негативный фактор
- Подвержены пациенты с любыми нозологиями; чаще других ОЛЛ и НХЛ

Coronavirus infectious disease (COVID-19) и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- Доступные к настоящему времени данные не позволяют с уверенностью утверждать, что больные с гемобластозами чаще инфицируются COVID-19, чем здоровые люди (обе группы населения являются «наивными» в отношении данного вируса). Вместе с тем, уже возникшая инфекция протекает значительно тяжелее у онкогематологических больных (смертность примерно ~20%)
- Потенциальными факторами риска развития тяжелой инфекции являются пожилой возраст, вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения (<0,2х10*9/л), длительная нейтропения III-IV степени
- Специфической профилактики COVID-19 нет. Кроме общепринятых санитарно-гигиенических мер и самоизоляции, пациентам с вторичным иммунодефицитом показаны внутривенные введения иммуноглобулинов (при рецидивирующей инфекции и\или снижения IgG <4 г/л), вакцинация против гриппа, применение пневмококковой вакцины с целью предотвращения бактериальной суперинфекции

http://med4share.ru/media/files/events/2020/!Anons/COVID.pdf

RU/ADC/0420/0049

Учебный модуль 2
«Обзор рекомендаций по ведению онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19»

Код	*Название и темы рабочей программы*
2.1	Общие рекомендации по ведению онкологических больных в условиях пандемии COVID-19
2.2	Ведение пациентов с хроническим лимфолейкозом в условиях пандемии COVID-19
2.3	Ведение пациентов с неходжкинскими лимфомами в условиях пандемии COVID-19
2.4	Ведение пациентов с лимфомой Ходжкина в условиях пандемии COVID-19
2.5	Ведение пациентов с множественной миеломой в условиях пандемии COVID-19
2.6	Ведение пациентов с хроническим миелолейкозом в условиях пандемии COVID-19
2.7	Ведение пациентов с миелофиброзом в условиях пандемии COVID-19
2.8	Ведение пациентов с острыми лейкозами условиях пандемии COVID-19
2.9	Ведение пациентов с миелодиспластическим синдромом в условиях пандемии COVID-19
2.10	Лекарственные взаимодействия
2.11	Профилактика и лечение фебрильной нейтропении в условиях пандемии COVID-19
2.12	Рекомендации по лучевой терапии в онкогематологии в условиях пандемии COVID-19

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 гипофракционированные схемы ЛТ
- Взвесить риски поддерживающей терапии и варианты “терапевтических каникул” во время пандемии
- Использовать переливание компонентов крови только в случае острой необходимости

Группы риска среди онкологических/онкогематологических пациентов

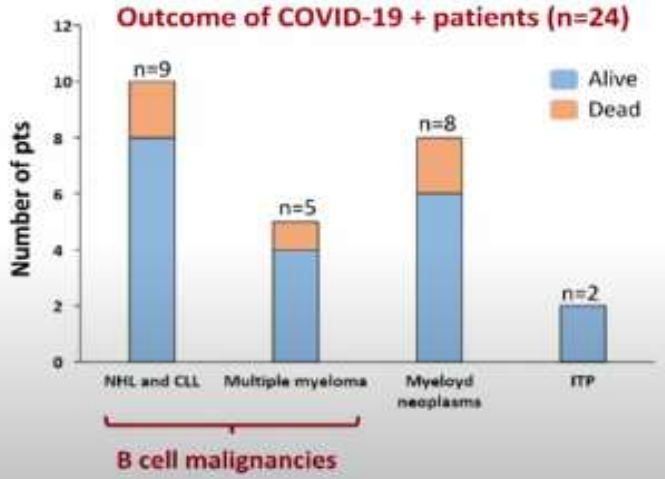
- Пациенты, получающие химиотерапию и ЛТ в течение последних 3 месяцев
- Пациенты после ТСКК в течении последних 6 месяцев
- Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
- Пациенты с опухолями кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение (ХЛЛ, НХЛ, ММ)
- Пациенты с лейкопенией и/или низким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

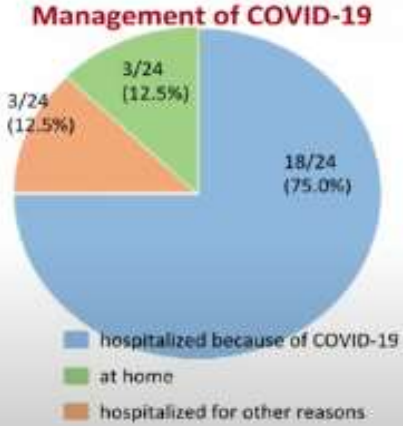
Prof. Gianluca Gaidano (University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)

EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

中華醫學會 血液学分会
Chinese Society of Hematology

COVID-19 positive patients with hematological diseases: the UPO-Novara experience





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:

1. гКСФ при нейтропении
2. ВВИГ при симптоматической гипогаммаглобулинемии

COVID-19 и онкогематология: новая реальность

- **Глюкокортикоиды** осложняют течение инфекционных процессов, поэтому их назначение желательно **ограничить**

- В то же время, при COVID-19-пневмониях использование гормонов в низких дозах (<1 мг/кг/сут в течение 3 дней) способно предотвратить гипервоспалительную реакцию и развитие вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который может привести к тяжелой полиорганной недостаточности и летальному исходу

COVID-19 и ХЛЛ

www.ericll.org

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

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…

Информация по ведению ХЛЛ в условиях пандемии

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 : простые профилактические меры, принимая во внимание местную эпидемическую нагрузку, например, избегать контакта с людьми с симптомами ОРВИ, носить хирургическую маску, частое мытье рук, оставаться дома

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

ASH: COVID-19 и ХЛЛ

Подход к началу терапии во время пандемии:

- предпочтение - амбулаторные условия
- избегать использование МКА (ритуксимаб, обинутузумаб)
- 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 недель)

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

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 наличием частых инфекций в анамнезе в сравнении с теоретическим риском тяжелых осложнений COVID-19
- Если пациент получает ингибитор BCR (ибрутиниб, акалабрутиниб, иделалисиб, 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 года)

Mazyar Shadman, John Byrd, Michael Hallek, Jennifer Brown, Peter Hillmen, Anthony Mato и Paolo Ghia

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

blood

American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
editorial@hematology.org

The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients

Tracking no: BLD-2020-006288R1

Steven Treon (Dana-Farber Cancer Institute, United States) Jorge Castillo (Dana-Farber Cancer Institute, United States) Alan Skarbnik (Novant Health, United States) Jacob Soumerai (Massachusetts General Hospital, United States) Irene Ghobrial (Dana-Farber Cancer Institute, United States) Maria Luisa Guerrera (Dana-Farber Cancer Institute, United States) Kirsten Meid (Dana-Farber Cancer Institute, United States) Guang Yang (Dana-Farber Cancer Institute, United States)

Abstract:

Ibrutinib and possibly other BTK-inhibitors may therefore provide protection against lung injury, and even improve pulmonary function in hypoxic patients with COVID-19 as we observed in this series of WM patients on ibrutinib. These findings should be considered as hypothesis generating and preliminary in nature. Patients on ibrutinib, and possibly other BTK-inhibitors may well benefit with continuation of their therapy despite the diagnosis of COVID-19. It will be important to further validate these findings in other patient populations on BTK-inhibitors, including CLL patients. Clinical trials examining the benefit of BTK-inhibitors are being initiated by us and others in COVID-19 patients in pulmonary distress, and the outcome of these prospective, randomized studies will be needed to confirm these preliminary observations.

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

Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
Not yet recruiting NEW	**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

Prof Gianluca Gaidano

(University of Eastern Piedmont, Novara, Italy)

EHA EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

Индолетные 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

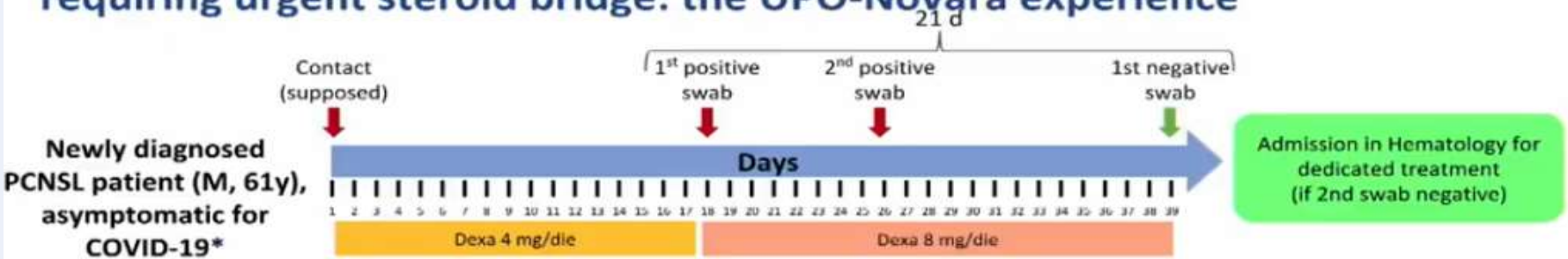
- предпочтителен амбулаторный режим R-CHOP
- в случае необходимости госпитализации в гематологическое отделение обязательно тестирование на COVID-19
- при рецидивах аутоТСК следует сохранить как ценный вариант терапии, тестирование на COVID-19 перед кондиционированием

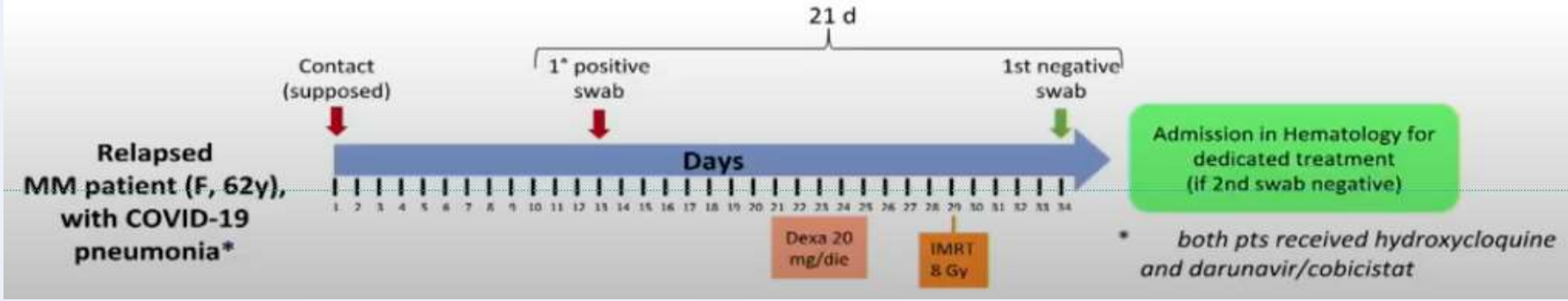
Симптоматический COVID-19 и НХЛ:
воздержаться от лечения после оценки риск/польза + рассмотреть бридж-терапию стероидами

EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

中華醫學會 血液学分会
Chinese Society of Hematology

Timeline of virus *clearance (?)* in 2 cases of COVID-19+ B cell malignancies requiring urgent steroid bridge: the UPO-Novara experience





* *both pts received hydroxycloquine and darunavir/cobicistat*

ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Подход к индукционной терапии

- **R-CHOP** продолжает оставаться стандартом при ДВККЛ
- R-DA-EPOCH рекомендован в центрах, имеющих возможность проводить эту терапию в амбулаторных условиях
- Для некоторых пациентов с d/hit ДВККЛ 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

ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Рецидивы рефрактерные формы аНХЛ

- продолжать проводить ПХТ II линии и аутоТСК
- амбулаторные режимы предпочтительны
- леналидомид-содержащая терапия или полатузумаб ведотин (одобренный в 3-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 откладывают 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

ASH: COVID-19 и агрессивные НХЛ

Сопроводительная терапия

- **Большинство экспертов регулярно используют гКСФ в текущих условиях**
- Существуют некоторые теоретические опасения, что филграстим может усугублять респираторные эффекты инфекции COVID-19, но нет противопоказаний применения у пациентов с ожидаемой и развившейся нейтропенией

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

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

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

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

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 cor-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/!Anons/COVID.pdf

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

Коронавирусная инфекция (COVID-19) и ЛХ: терапевтические подходы в новой реальности

Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial

Karolin Behringer, Helen Goergen*, Felicitas Hitz, Josée M Zijlstra, Richard Greil, Jana Markova, Stephanie Sasse, Michael Fuchs, Max S Topp, Martin Soekler, Stephan Mathas, Julia Meissner, Martin Wilhelm, Peter Koch, Hans-Walter Lindemann, Enrico Schalk, Robert Semrau, Jan Kriz, Tom Vieler, Martin Bentz, Elisabeth Lange, Rolf Mahlberg, Andre Hassler, Martin Vogelhuber, Dennis Hahn, Jörg Mezger, Stefan W Krause, Nicole Skoetz, Boris Böll, Bastian von Tresckow, Volker Diehl, Michael Hallek, Peter Borchmann, Harald Stein, Hans Eich, Andreas Engert, on behalf of the German Hodgkin Study Group, the Swiss Group for Clinical Cancer Research, and the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie*

Lancet 2015; 385: 1418–27

Published Online December 22, 2014 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on April 10, 2015

See Comment page 1371

More investigators participating

Summary

Background The role of bleomycin and dacarbazine in the ABVD regimen (ie, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) has been questioned, especially for treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma, because of the drugs' toxicity. We aimed to investigate whether omission of either bleomycin or dacarbazine, or both, from ABVD reduced the efficacy of this regimen in treatment of Hodgkin's lymphoma.

Methods In this open-label, randomised, multicentre trial (HD13) we compared two cycles of ABVD with two cycles of the reduced-intensity regimen variants ABV (doxorubicin, bleomycin, and vinblastine), AVD (doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine), and AV (doxorubicin and vinblastine), in patients with newly diagnosed, histologically proven, classic or nodular, lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. In each treatment group, 30 Gy involved-field radiotherapy (IFRT) was given after both cycles of chemotherapy were completed. From Jan 28, 2003, patients

Behringer K. et al. Lancet 2015; 385: 1418–27

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO > Guidelines > Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic

ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: HODGKIN LYMPHOMA

Данные с сайта ESMO проверены 23 апреля 2020

Высший приоритет для ранних стадий ЛХ

- **Системная терапия с целью излечения:**
  - **Предпочтительнее терапия с меньшей миелотоксичностью (ABVD)**
  - **Применение звонков по телефону/телемедицины с целью сокращения визитов в клинику в дни когда введение лекарств не запланировано**
  - **Рассмотреть применение КСФ для уменьшения нейтропении**

- **ЛТ с целью излечения**
- **Продолжение терапии в рамках клинических исследований**

Высший приоритет для распространенных стадий ЛХ

То же + ПЭТ адаптированная стратегия по примеру исследования RATHL может быть предпочтительна, исключение блеомицина и поддержка КСФ рекомендована

https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-hodgkin-lymphoma-in-the-covid-19-era

RU/ADC/0420/0049

COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions

(Version 2.1; last updated April 13, 2020)

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020

1-я линия, Ранние стадии, благоприятный прогноз

ABVD×2+ЛТ 20 Гр – остается опцией, но требует частых визитов на ЛТ, больше чем альтернатива - ABVD X 4 с промежуточным ПЭТ/КТ. Опубликованы рекомендации по модификации доз и графика ЛТ при пандемии COVID-19.[1] Многие клиники уже исключили блеомицин у пациентов с ранними стадиями и ПЭТ2»-» распространив данные RATHL на популяцию пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом для уменьшения рисков. Доступность ПЭТ/КТ однако становиться проблемой в некоторые клиниках и потребует изменений подходов к терапии.

1-я линия, Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

ABVD X 4 -6 с промежуточным ПЭТ/СТ или ABVD X 4 + ЛТ. Рекомендовано исключение блеомицина после ПЭТ2 «-»

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

1- линия, распространенные стадии:

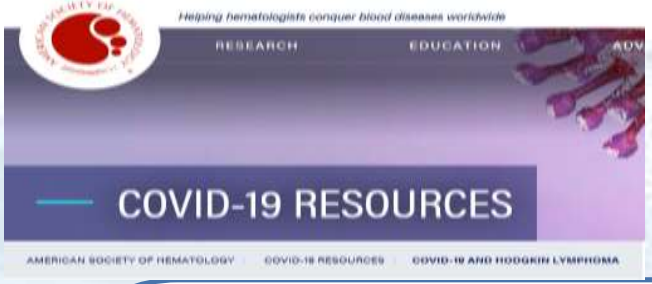
- **Рекомендовано назначение ABVD с отменой блеомицина при достижении ПЭТ-негативности после 2 цикла**
- **Избегать режимов на основе BEACOPP из-за высокой дозы кортикостероидов**
- **Использовать режим БВ+ AVD с поддержкой КСФ**

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
RU/ADC/0420/0049



COVID-19 and Hodgkin Lymphoma: Frequently Asked Questions

(Version 2.1; last updated April 13, 2020)

Данные с сайта ASH проверены 23 апреля 2020

2-я линия, рецидивы и резистентные формы лимфомы Ходжкина:

- Предпочтительны амбулаторные режимы терапии «спасения» на основе гемцитабина.

- Ряд клиник применяют (особенно при поздних рецидивах) брентуксимаб ведотин или ИИКТ

(раз в 4 недели введение) с заменой аутоТГСК на лучевую терапию

- Ряд клиник продолжают 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

RU/ADC/0420/0049
www.rmapo.ru

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO > Guidelines > Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic

ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: HODGKIN LYMPHOMA

Данные с сайта ESMO проверены 23 апреля 2020

Высший приоритет для рецидивов ЛХ

- **Высокодозная терапия с аутоТГСК**

Средняя значимость для рецидивов ЛХ

- **Паллиативная ЛТ Palliative radiotherapy**
- **Поддерживающая терапия Брентуксимабом ведотином**
- **Паллиативная лекарственная терапия**

https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-hodgkin-lymphoma-in-the-covid-19-era

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) при ЛХ в период пандемии Covid 19: противоречивые данные

- Применение ИИКТ следует проводить с осторожностью, так как лечение может сопровождаться легочной токсичностью и увеличить риск тяжелой интерстициальной пневмонии, если пациент, получающий ИИКТ, заболеет COVID19
- С другой стороны, для меланомы и для почечно-клеточного рака назначение ИИКТ даже в эпидемию COVID19 может быть оправдано (данных по ЛХ пока нет).
- ИИКТ могут приводит к активации Т-клеток, что опасно больному с COVID19, 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 (РДСВ) с тяжелым повреждением легких. Таким образом, имеет место негативная синергия между механизмом действия ИИКТ и патогенезом COVID19.
- Автор отмечает, что все-таки учитывая, что индуцированный терапией ИИКТ синдром высвобождения цитокинов - это достаточно редкое явления и что цитокиновый шторм не раннее событие в течении инфекции COVID19, то маловероятно, что пациент с COVID19 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 COVID19**
- **Необходим 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**

Melissa Bersanelli M., Immunotherapy. 2020 Mar; 0(0): imt-2020-0067. Published online 2020 Mar 26. doi: 10.2217/imt-2020-0067

Множественная миелома
Опыт Германии

EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

- рекрутинг в несколько меньшем темпе, 25 вместо 30 в месяц
- индукция - без изменений (KRd-Elotuzumab/VRd-Isatuximab)
- аутоТСКК - в соответствии с протоколами (несколько центров проводят тандемную трансплантацию)
- поддерживающая терапия леналидомидом
- **если пациент COVID+, то благоразумно прервать лечение до разрешения инфекции**
- **<u>опыт с COVID-19</u>**
  - у нескольких пациентов инфекция развилась на фоне поддерживающей терапии леналидомидом
  - у нескольких – через 6-10 недель после АутоТСК

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 Mikhail, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal

Рекомендации по ведению пожилых пациентов с ММ в условиях пандемии

- Предпочтительны пероральные режимы
- Например: леналидомид+дексаметазон с мониторированием переносимости по телефону и видео. Дозу дексаметазона снизить до 20 мг еженедельно
- При хорошем ответе на леналидомид+дексаметазон в первой 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 золедроновая кислота каждые 3 месяца или, при возможности, от них воздержаться

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

ASH: COVID-19 и множественная миелома

Кандидаты для аутоТСК

- рекомендуется отложить трансплантацию стволовых клеток (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 года)

Vincent Rajkumar, Michele Cavo, Joseph Mikhail, Maria M Mateos, Graham Jackson, Philippe Moreau, Paul Richardson and Binod Dhakal

EHA+ASH: COVID-19 и ХМЛ

Первичный ХМЛ

- **Отсрочка TKI не рекомендуется**, так как: неконтролируемый лейкоцитоз может усилить повреждение легких при COVID-19
- В течение первых **3 мес. лечения TKI, соблюдать крайнюю осторожность** в отношении развития глубокой цитопении
- У пациентов с резистентностью или непереносимостью текущего TKI, не рекомендуется откладывать смену терапии

ХМЛ, ремиссия

- Пациентам с ХМЛ, которые **прекратили терапию TKI менее чем на 6-12 месяцев** и нет возможности регулярного мониторинга BCR-ABL, можно **возобновить лечение TKI** или отсрочить прекращение TKI до конца эпидемии
- **Существуют легочные побочные эффекты**, связанные с некоторыми TKI (дазатиниб), которые теоретически могут осложнить течение инфекции. Эти неблагоприятные события должны регулироваться в соответствии со стандартной практикой.

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

(Версия 1.1; от 27 апреля 2020 года)

Michael Mauro, Brian Druker, Jerald Radich, Jorge Cortes, Tim H. Brümmendorf, Guiseppe Saglio, Timothy Hughes, and Delphine Rea

ASH: COVID-19 и миелофиброз

- Нет данных о том, что иммуносупрессивные препараты (гидроксимочевина, Ифн, 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 года)

Рубен Меса, Альберто Альварес-Ларран, Валерио де Стефано, Клэр Харрисон и соавт

ASH: COVID-19 и ОЛЛ

- Тестирование на COVID-19 для всех, независимо от симптомов заболевания
- **При Ph-негативном ОЛЛ - стандартная лечебная индукционная терапия**
- В группе высокого риска развития осложнений, можно снизить дозу даунорубицина (50%) или пегаспаргазы (например: 1000 МЕ/м^2)
- **По окончании успешного индукционного курса необходимо рассмотреть возможность введения гКСФ**
- **При Ph-позитивном ОЛЛ - TKI с малыми дозами стероидов** предпочтительно в сравнении с агрессивной многокомпонентной индукционной химиотерапией
- Интенсивная поддерживающая терапия рекомендуется с некоторыми изменениями. Цитарабин подкожно или внутривенно может вводиться в домашних условиях (например в 1-4, 8-11 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, Anand 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

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 + венетоклакс), то некоторые врачи считают ее предпочтительней режиму 7+3, для сведения к минимуму переливания 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/м^2 вместо 3 г/м^2
- **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 года)

Martin Tallman, Christoph Rollig, Patrizia Zappasodi, Gary Schiller, Gabriel Mannis, Rebecca Olin, Selina Luger, Mary-Elizabeth Percival

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 люспатерцепт
- 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 года)
Mikkael A. Sekeres, David P. Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji

Трансплантация костного мозга в период пандемии COVID-19

EBMT RECOMMENDATIONS UPDATE APRIL 7, 2020

Данные с сайта EBMT проверены 23 апреля 2020

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 значимо отличается в разных центрах трансплантации.**
- **До начала трансплантации следует убедиться в доступности подготовленного персонала, коек интенсивной терапии, аппаратов ИВЛ, а также доступности компонентов крови/ГСК**
- **В общем, однако, 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

RU/ADC/0420/0049

Потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами

Лечение COVID-19	Противоопухолевая терапия	Взаимодействия
Гидроксихлорохин	Торемифен	Риск удлинения интервала QT
Гидроксихлорохин	Нилотиниб	Риск удлинения интервала QT
Лопинавир	Торемифен	Риск удлинения интервала QT
Лопинавир	Нилотиниб	Риск удлинения интервала QT
Ритонавир	Нилотиниб	Риск развития токсических эффектов нилотиниба, удлинения интервала QT
Ритонавир	Винбластин	Риск развития токсических эффектов винбластина
Ритонавир	Винкристин	Риск развития токсических эффектов винкристина
Ритонавир	Паклитаксел	Риск развития токсических эффектов паклитаксела
Ритонавир	Винорельбин	Риск развития токсических эффектов винорельбина

Потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами

Лечение COVID-19	Противоопухолевая терапия	Взаимодействия
Ритонавир	Торемифен	Риск развития токсических эффектов торемифена
Ритонавир	Эверолимус	Риск развития токсических эффектов эверолимуса
Ритонавир	Дазатиниб	Риск развития токсических эффектов дазатиниба
Ритонавир	Лапатиниб	Риск развития токсических эффектов лапатиниба
Ритонавир	Темсиролимус	Риск развития токсических эффектов темсиролимуса
Ритонавир	Пазопаниб	Риск развития токсических эффектов пазопаниба
Тоцилизумаб	Ритуксимаб	Риск развития жизнеугрожающих инфекций (туберкулез, инвазивные микозы и др.)

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 яз.)
- http://calculator.rusoncohem.ru/interactions (на русском яз.)
- https://cancer-druginteractions.org/checker
- https://www.covid19-druginteractions.org/
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker

Профилактика и лечение фебрильной нейтропении в условиях пандемии COVID-19

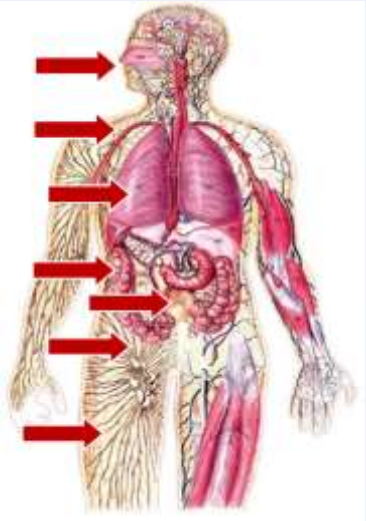
Нейтропения и фебрильная нейтропения (ФН)

- пока не обнаружен (а не отсутствует!) очаг инфекционного процесса
- лихорадка (однократный подъем температуры [во рту!!!] ≥ 38,3°С [1-5], или ≥ 38,0°С более 1 часа[5] или 2-жды в течение суток[1-4])
- при нейтропении 4 степени (абс.число нейтрофилов <0,5х10*9/л)

<u>или ожидается (в течение 48 часов) развитие нейтропении 4 степени</u> [2,3,5]

  - в клинической практике - нейтропения 3-й (0,5-1,0х10*9/л) или 4-й (<0,5х10*9/л) [1]
  - в статистических отчетах и исследованиях - только нейтропения 4-й степени (<0,5х10*9/л) [2]

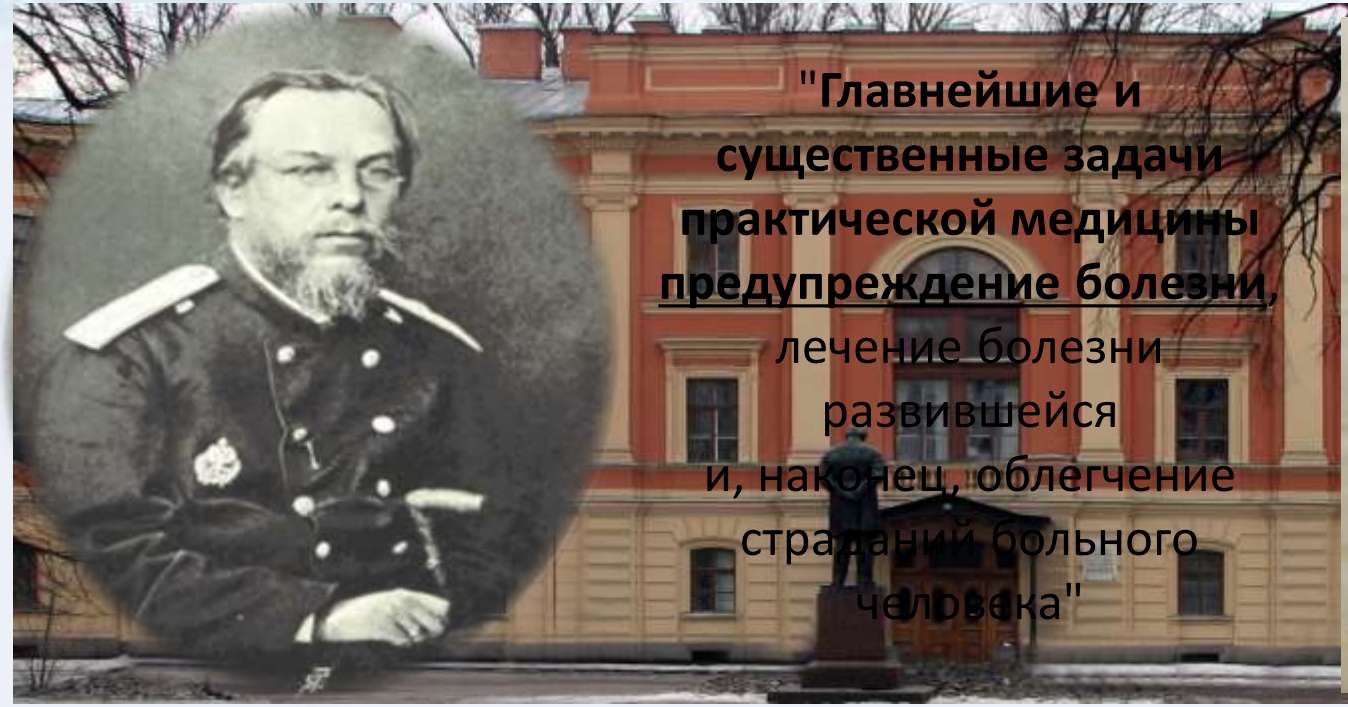
До оценки результатов дообследования, до 100% инфекционных осложнений нейтропении могут быть верифицированы только как ФН



Локализованные инфекции у онкопациентов

1. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Онкогематология 2015; 2 (10): 37-45.
2. Younis T, Rayson D, Jovanovic S, Skedgel C. Breast Cancer Res Treat. 2016.
3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
4. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7)., С. 486–495. / https://rosoncoweb.ru
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

Риски и профилактика инфекций



"Главнейшие и существенные задачи практической медицины <u>предупреждение болезни</u>, лечение болезни развившейся и, наконец, облегчение страданий больного человека"

КУРСЪ
КЛИНИКИ
ВНУТРЕННИХЪ БОЛѢЗНЕЙ
ПРОФЕССОРА
Сергѣя Петровича Боткина.
Съ приложеніемъ портрета автора и біографическаго очерка, составленнаго проф. В. Н. Сиротининымъ.

Изданіе третье
ОБЩЕСТВА РУССКИХЪ ВРАЧЕЙ ВЪ С.-ПЕТЕРБУРГѢ
ВЪ ПОЛЬЗУ ФОНДА
имени
Сергѣя Петровича Боткина
на устройство дома для пріюта престарѣлыхъ неимущихъ врачей и ихъ семействъ.

Томъ I.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Типографія Ю. Н. Эрлихъ (вдовы А. Я. Коломиной), М. Дворянская, 10.
1912.

Сергей Петрович Боткин
1832-1889

Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865-1873) - Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

1

ПРОФИЛАКТИКА
(СОБСТВЕННО) НЕЙТРОПЕНИИ

ФН - риск, ассоциированный с ХТ

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

https://i.pinimg.com/originals/4f/73/d8/4f73d8df15a2f9250035bb10681485a8.png

- миелотоксичность и вторичная к ХТ иммуносупрессия
- болезнь-специфичная иммуносупрессия
- возраст
- коморбидность
- индивидуальные особености распределения и метаболизма
- эпидобстановка

1. Lyman GH, Abella E. Pettengell 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 Grown Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /http://www.nccn.org

ФН, дозоинтенсивность ХТ и исходы терапии

Снижение интенсивности на 5% фактически в два раза сокращает общую выживаемость пациентов

(на примере R-CHOP при НХЛ)

1. Bosly et al Ann Hematol 2008;87:277-283

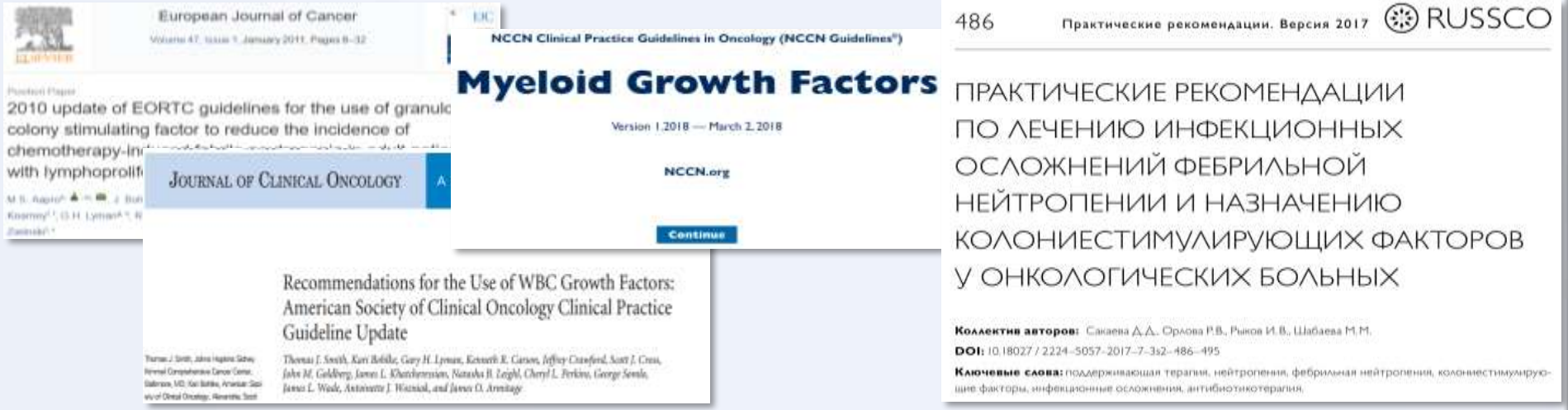
ФН, риск-адаптированные показания к Г-КСФ

EORTC The future of cancer therapy — http://www.eortc.org/

ASCO — https://www.asco.org/

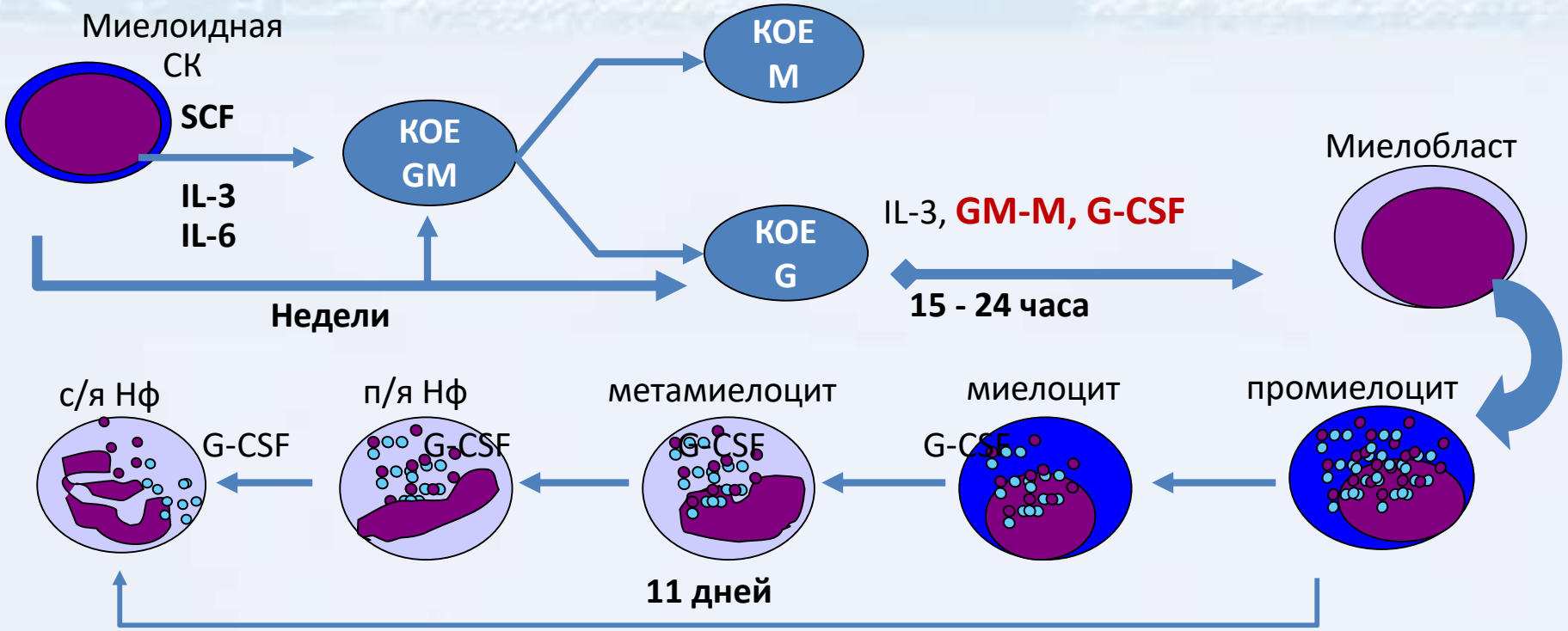
NCCN National Comprehensive Cancer Network® — http://www.nccn.org/

RosOncoWeb — https://www.rosoncoweb.ru/



1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of G-CSF… *Eur J Cancer2011;* 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 с целью профилактики фебрильной нейтропении у онкологических больных. - http://www.rosoncoweb.ru
4. Myeloid Grown 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



G-CSF сокращает созревание Нф до 5 дней

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**

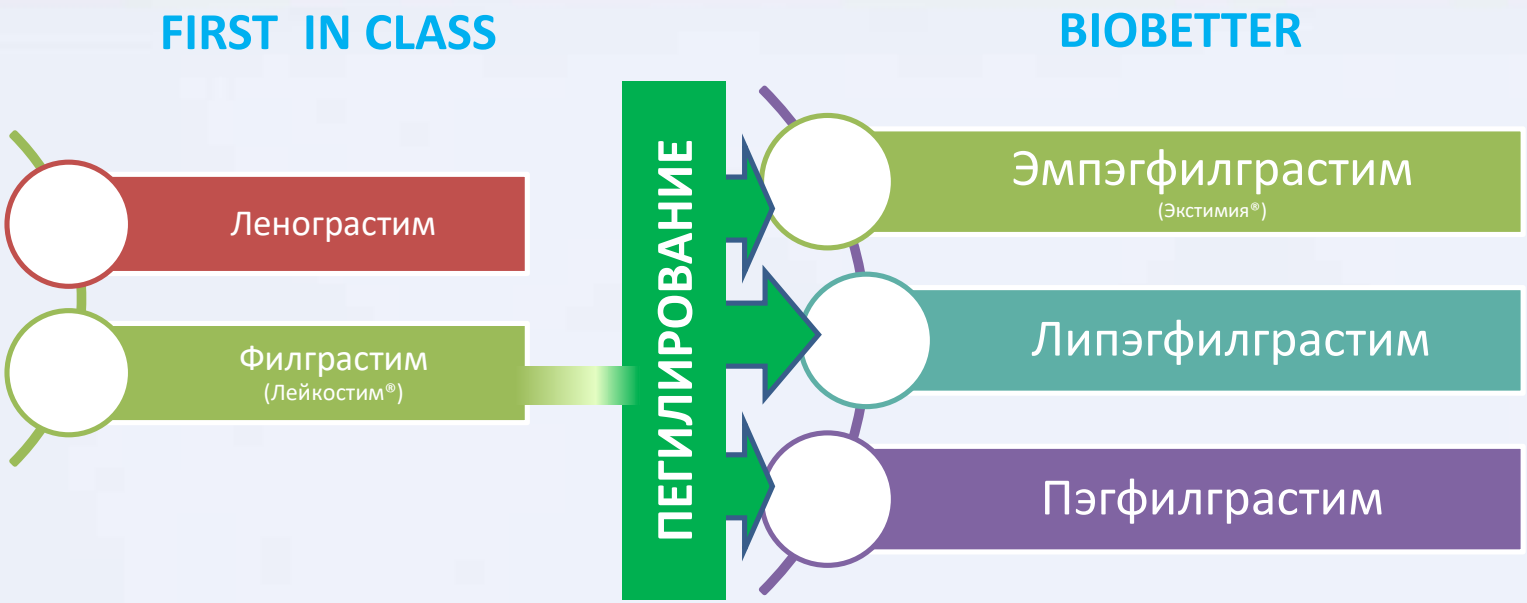
До проведения ХТ и/или лучевой терапии:

- 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)

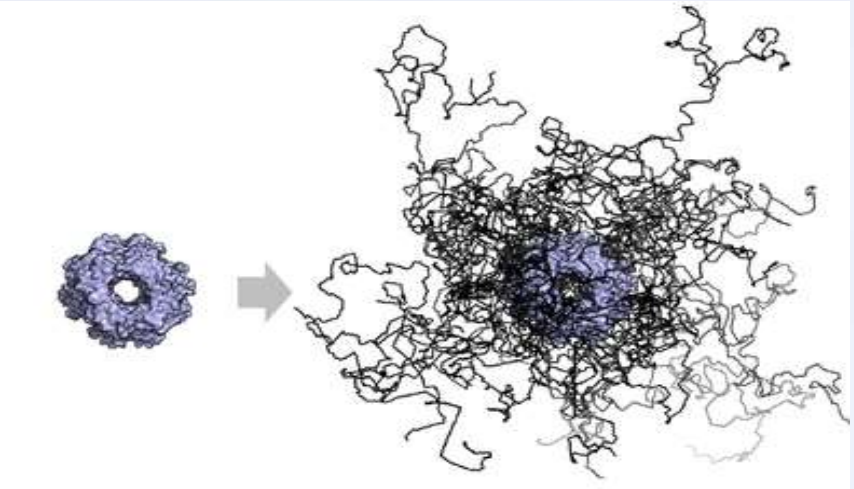
Разрешенные к применению в РФ (для профилактики ФН) Г-КСФ:

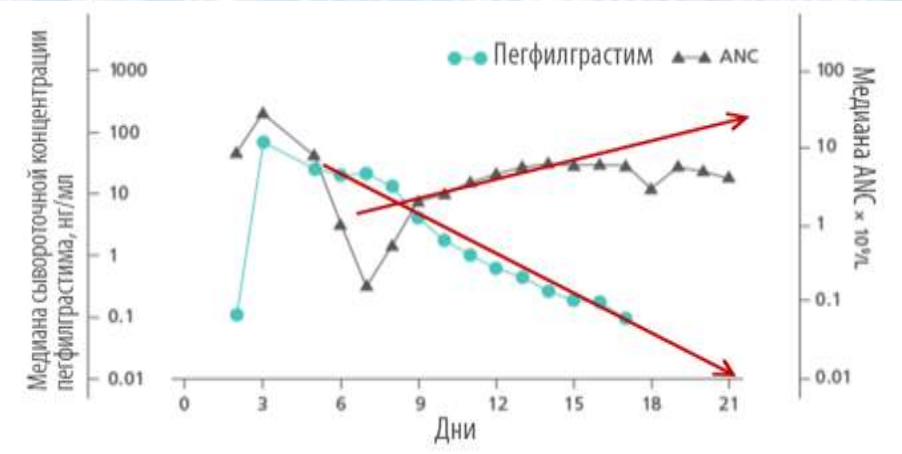


1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
2. Демченкова М.В., Шевчук А.В., и др. Применение липэгфилграстима…при ЛПЗ. Эффективная фармакотерапия, 2016, 8:8-12.
3. Инструкции по применению grls.rosminzdrav.ru на 20.02.2016
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines. *Eur J Cancer2011;* 47*:* 8–32.

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Пегилирование: процесс и цели:





3

- Улучшение переносимости
- Снижение иммуногенности
- Увеличение периода полувыведения
- Повышение растворимости
- Повышение биодоступности
- Защита от АТ, системы комплемента [1]
- клиренс препарата прямо пропорционален эффекту (количество нейтрофилов) [2]

1. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы И. Г. Никитин, Т.Н. Сторожаков РГМУ. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы № 3(13), 2001
2. Адаптировано с Green M, et al. Ann Oncol. 2003. Источник http://www.neulastahcp.com на 01.03.2016
2. Изображения и информация о сравнимости фармакокинетических свойств препаратов предоставлены ЗАО « Биокад»

ПЭГ/Г-КСФ: сравнение эффективности

2-центровое исследование применения эмпэгфилграстима в онкогематологии

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

ЦЕНТР 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Цели исследования:

1. Изучить эффективность и безопасность применения эмпэгфилграстима в онкогематологии.
2. Сравнить эффективность эмпэгфилграстима (n=39) и филграстима (n=32) в снижении гематологической токсичности химиопрепаратов в условиях онкогематологического стационара.

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.
Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.
Примечание: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-ЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ ДАННЫЕ)

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 фебрильной нейтропении [2]**
  - **<u>высокий риск (>20%)</u>**
  - 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(3):190-9.
2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
3. Myeloid Grown 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%)[a]

- *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 of Cancer by 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 (MGF-2).
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See MGF-1)
- In general, dose-dense regimens require myeloid growth factor support to maintain dose intensity and schedule.

Occult Primary- Adenocarcinoma
- Gemcitabine/docetaxel[41]

Breast Cancer
- Docetaxel[a,42,43]
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)[a,44]
- Paclitaxel every 21 days[a,45]

Cervical Cancer
- Cisplatin/topotecan[46-48]
- Paclitaxel/cisplatin[a,48]
- Topotecan[49]
- Irinotecan[50]

Colorectal Cancer
FOLFOX[a] (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)[e,51]

Esophageal and Gastric Cancers
- Irinotecan/cisplatin[a,52]
- Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil[53]
- Epirubicin/cisplatin/capecitabine[53]

Non-Hodgkin's Lymphomas
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)[a,54]
- CHOP[a] (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)[55,56] including regimens with pegylated liposomal doxorubicin[57,58]
- CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) + brentuximab vedotin
- Bendamustine[a]

Non-Small Cell Lung Cancer
- Cisplatin/paclitaxel[59]
- Cisplatin/vinorelbine[60]
- Cisplatin/docetaxel[59,61]
- Cisplatin/etoposide[62]
- Carboplatin/paclitaxel[a,f,63]
- Docetaxel[61]

Ovarian Cancer
- Carboplatin/docetaxel[64]

Prostate Cancer
- Cabazitaxel[g,65]

Small Cell Lung Cancer
- Etoposide/carboplatin[66]

Testicular Cancer
- BEP[h] (bleomycin, etoposide, cisplatin)[67-69]
- Etoposide/cisplatin[70]

Uterine Sarcoma
- Docetaxel[71]

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer2011; 47: 8–32.
2. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /http://www.nccn.org

ФН, стратификация риска по статусу опухоли и пациента

Talcott's classification (2007) - febrile neutropaenia risk index [1,2,3]

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

РИСК

Принципы оценки:

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

Group IV – низкий риск ФН [1,2,3]

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of patients with fever and neutropenia: clinical identificatio n of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148:2561-2568.
2. Paesmans M, Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatements. Hosp. Chronicles 2007, 2(2):66-73.
3. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of Am erica Clinical Practice Guideline Update / J Cl Onc 36 - 2018

ФН, стратификация риска по коморбидности

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) (2000)
- febrile neutropaenia risk index [1]

Характеристики	Шкала
Отсутствие или незначительные симптомы заболевания	5
Умеренные симптомы заболевания	3
Тяжелые симптомы заболевания	0
Отсутствие гипотензии (САД > 90 mmHg)	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

РИСК

АМБУЛАТОРНО?

≥21 баллов – низкий риск ФН (менее 5%) [2,3]

<15 баллов – высокий риск ФН (более 40%) [2,3]

- максимальная оценка – 26 баллов (баллы при изменении тяжести симптомов – не суммируются)
- прогностическая ценность 91%, специфичность 68%, чувствительность 71% [2]

1. Ann Oncol September 1, 2016 vol. 27 no. suppl 5 v111-v118 - // © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved //
2.Klastersky J and Paesmans M. The MASCC risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic canc.pat's. 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 / J Cl 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 Grade≥2 (критерии NCICT)	1
Моноциты <0,2x10*9/л	1
Стресс-индуцированная гипергликемия	2

*По сумме баллов: 0 – низкий риск
1-2 – промежуточный
≥3 - высокий

АМБУЛАТОРНО?

0 баллов – низкий

1-2 баллов – промежуточный

Дополнительно: [1]

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

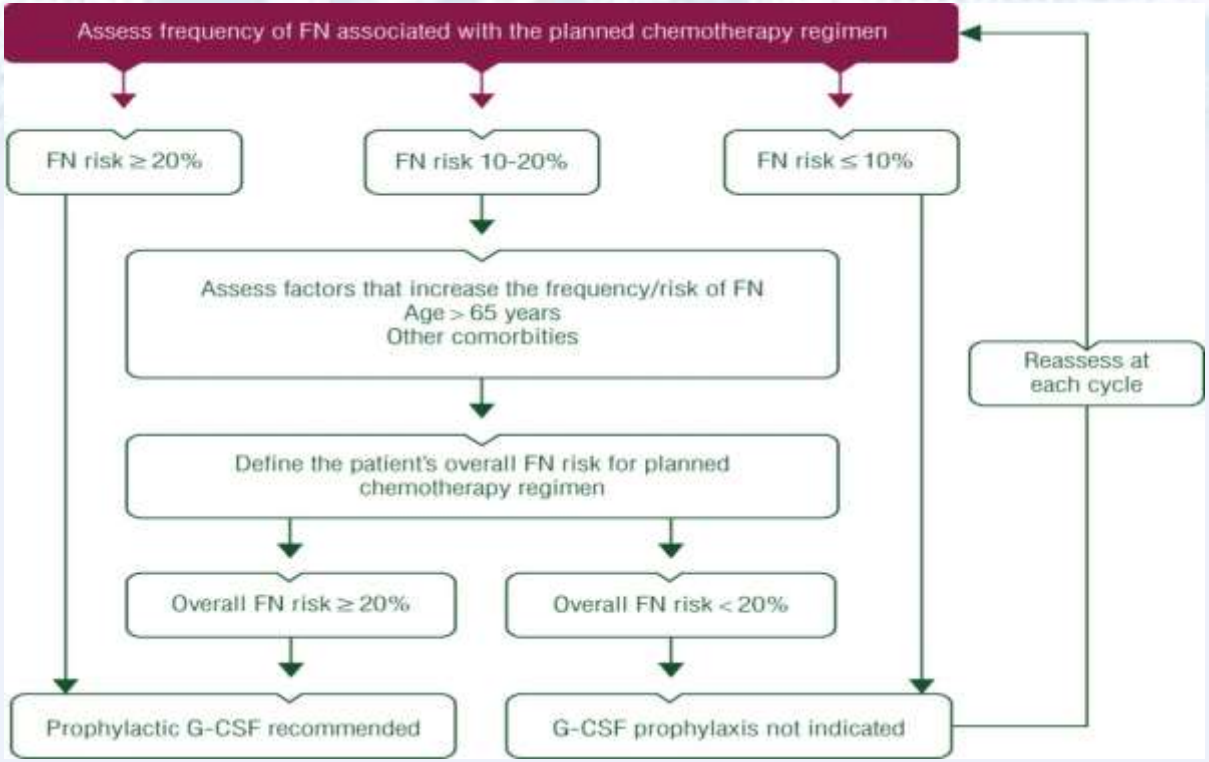
ASCO®

https://www.asco.org/

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 / J Cl 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 guidelines*.



*авторский слайд, без изменений:
J. Klastersky et al. Ann Oncol 2016;27:v111-v118
http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropaenia

© 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.

ФН - риск, ассоциированный с ХТ

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

https://i.pinimg.com/originals/4f/73/d8/4f73d8df15a2f9250035bb10681485a8.png

- миелотоксичность и вторичная к ХТ иммуносупрессия
- болезнь-специфичная иммуносупрессия
- возраст
- коморбидность
- индивидуальные особености распределения и метаболизма
- эпидобстановка

1. Lyman GH, Abella E. Pettengell 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 Grown Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /http://www.nccn.org

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

Николай Иванович Пирогов
1810-1881

"Я **верю в гигиену.** Вот где заключается истинный прогресс нашей науки. **Будущее принадлежит медицине предупредительной.**
Эта наука принесет несомненную пользу человечеству**»**

617
П334

СОЧИНЕНІЯ

Н. И. ПИРОГОВА

ТОМЪ ПЕРВЫЙ

Съ портретомъ автора

изданіе въ память столѣтія со дня рожденія
НИКОЛАЯ ИВАНОВИЧА ПИРОГОВА
1810 — 13 Ноября — 1910

ИЗДАНІЕ ПИРОГОВСКАГО Т-ВА. КІЕВЪ.
1910

Памятник Н.И. Пирогову в здании бывшего военно-сухопутного госпиталя в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Санкт-Петербург, Пироговская набережная

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

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

Фото: http://www.telzir.ru

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

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

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

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

Я.В. Виллие
(1768-1854)

Пациенты с имуносупрессиями в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии

- отделение (5, интенсивной химиотерапии онкогематологических больных и миелоотрансплантации)
- гематологическое отделение (20, с палатами для интенсивной химиотерапии больных с гемобластозами
- 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, Сагкт-Петербург

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 ≥3 зон, bulky), сдавления органов, клинически значимых изменений состава крови, вторичных поражений жизненно-важных систем, других жизнеугрожающих осложнений	показано специализированное дообследование 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 недель или пересмотр подходов к терапии; требуется повторная критериев через 4-6 недель
Группа В	индолентные неходжкинские лимфомы и другие медленно прогрессирующие гемобластозы; достигнутая полная или частичная ремиссия при гемобластозах; наследственные и приобретенные анемии, другие цитопенические синдромы, нарушения гемостаза, субклинические 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 недель или пересмотр подходов к терапии (см. разъяснения в тексте)

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

3

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

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

16+ АРГУМЕНТЫ И ФАКТЫ AIF.RU

Причины настороженности по поводу «лейкозогенности» Г-КСФ

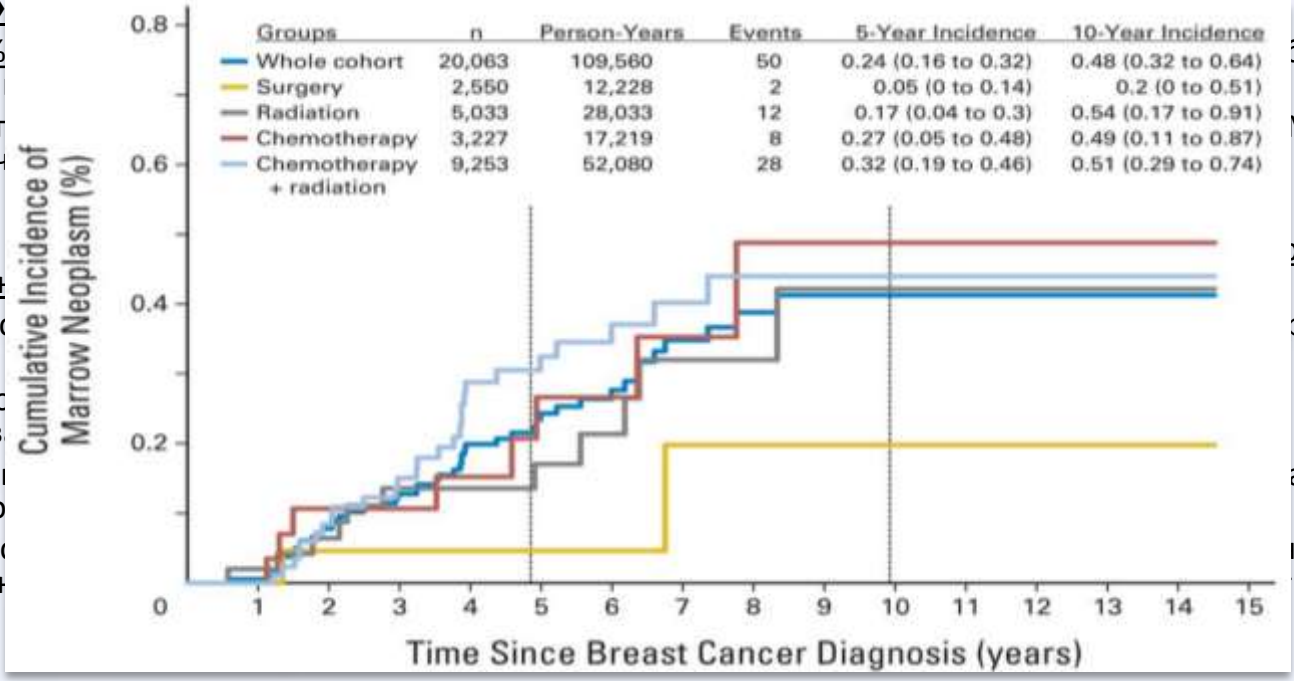
®https://aif.ru

«АРГУМЕНТЫ»

- 10-20% больных, получа
- Г-КСФ г МДС/ОМЛ (но не ОЛЛ), ч

«ФАКТЫ»:

- успехи ря возможности примен
- имеют родвинутостью» стадии
- риск во 10 годами риск удваив
- при об а семейного онколо
- при не ношении примен



1. Godley LA, Larson RA Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol. 2008, 35(4):418–429.
2. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K at al.. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy…J Clin Oncol. 2015, 33(4):340–348.
3. Felix CA Secondary leukemias induced by topoisomerasetargeted drugs. Biochim Biophys Acta 1998, 1400(1–3):233–255
4. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M et al. Blood, 1995, 86(9):3542–3552
5. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. AML/MDS in clinical trials with G-CSF: a systematic review. J Clin Oncol. 2010,28(17):2914–2924.

Нейтропения в условиях пандемии COVID-19

Гематологические синдромы при COVID-19

1. АНЕМИЯ (не характерна, неспецифична):

   развитие «новой» анемии – признак системности процесса / полиорганности

2. ЛЕЙКОПЕНИЯ (специфична **ЛИМФОПЕНИЯ**) – наиболее характерный синдром [1,2]

   >70% больных - лимфопения 2-3 степени (0,5-1,0х10*9/л) [1,2]

   >10% больных - лимфопения 4 степени (<0,5х10*9/л) [3] – МАРКЕР ТЯЖЕСТИ [4]

3. ЛЕЙКОЦИТОЗ (характерен **НЕЙТРОФИЛЕЗ**) – вероятный МАРКЕР ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ [1,2]

   лейкоцитоз (>12х10*9/л) лейкоцитоз (>12х10*9/л) [1,2]

4. **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ** (чаще легкая) – тяжелая тромбоцитопения - МАРКЕР ТЯЖЕСТИ [1,2]

   >95% больных в ОРИТ – тромбоцитопения <100х10*9/л) [1,]

   среднее значение при тяжелом течении - **31 (29-35) х10*9/л** [4]

1. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The 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. BMJ. 2020 Feb 19;368.
3. Bingwen 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.

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Патогенетические фазы COVID-19 - ?

- **1-я фаза «ИНФЕКЦИОННАЯ»**
  - 1-3 недели

  – патогенные инфекционные факторы

  – неспецифический иммунный ответ

  - формирование специфического ответа

- **2-я фаза «АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ»**
  - от 2 недель

  - формирование аутовоспаления [1-4]

  - гипериммунный ответ на агент [1-4]

  - цитокиновый «шторм» [1-4]

  - вторичный гемофагоцитоз? [1-4]

2 фазы COVID-19 или 2 разных болезни - ?!?

1. P. Mehta, D. McAuley, et al.. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
2. Zhang W et al The use of anti-inflammatory drugs in the treatment …. (COVID-19): Clinical Immunology 214 (2020) 108393
3. Coomes EA, Haghbaean H, Interleukin 6 in COVID-19:… MedRxiv. 2020. doi:https://doi:0rg/10.1101/2020.03.30.20048058
4. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic:…. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x

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)
- IFNγ
- 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 (TNFα)
- vascular endothelial growth factor (VEGF) [1,2]

Наиболее выражены у тяжелых пациентов: [3]

- IL-2
- IL-7
- IL-10 ?
- G-CSF
- IP10
- MCP1
- MIP1A
- TNFα

1. C. Huang, et al., Clinical features of patients …, Lancet 395 (2020) 497–506.
2. P. Conti, et al. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 34 (2020), https://doi.org/10.23812/CONTI-E.
3. Zhang W et al. Clinical Immunology 214 (2020) 108393

COVID-19: иммуновоспалительные аспекты и их проявления

Лабораторные маркеры осложнений COVID-19

Лабораторные маркеры тяжести

- СОЭ
- С-реактивный белок
- IL-6
- TNFα
- IL-1β ?
- IL-8
- IL2R
- HLA-DR in CD4+ и CD8+ -клетках,
- CD4 + CCR4 + CCR6 + Th17
- Perforin и Granolysin в CD8+ Т-лимфоцитах

Клинические маркеры тяжести

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

1. 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 214 (2020) 108393 https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393

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 °С более 7-ми дней.	-/+
2. Спленомегалия.	-/+
3. Би- или панцитопения: Гб <90 г/л, Тц <100 х 10*9/л, Нф <1 х 10*9/л	+/-
4. Гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриноген-я (<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 нг/мл.	+
8. Повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25.	?

1. Henter JI, Horne A, Aricó 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.

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, град.С	0 (<38,4), 33 (38,4-39,4), 49 (>39,4)	+ (33/49)
Органомегалия	0 (нет), 23 (гепато- или спленомегалия), 38 (гепато+сплено)	-/+ (0/23)
Количество угнетенных ростков кроветворения (цитопении) **	0 (1 росток), 24 (2), 34 (3)	+/- (24)
Ферритин сыворотки (нг/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)	?

*ВИЧ, длительная иммуносупрессивная терапия;
** гемоглобин <92 г/л, лейкоциты ≤5x10*9/л, тромбоциты ≤110x10*9/л

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. Потапенко В.Г. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых пациентов. Анализ 91 наблюдения, 2020 (in press)

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

®https://aif.ru

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 [1,2,3]

«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)
- нейтрофилез 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 установлен

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. P. Mehta, D. McAuley, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16

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 ЗНО, 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 является наиболее эффективным и безопасным методом **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

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 2020г.

blood

ILROG Emergency Guidelines for Radiation Therapy of Hematological Malignancies During the COVID-19 Pandemic

- 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 потенциальных стратегии в планировании лучевой терапии больным: отмена ЛТ, перенос сроков начала ЛТ и сокращение длительности ЛТ (режим гипофракционирования)

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 ДВККЛ или с 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, т.к. это 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.**

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

Возможно у больных с:

- **бессимптомными локализованными низкодифференцированными лимфомами**
- **локализованными формами лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием**
- **паллиативным лечением низкодифференцированных лимфом у стабильных пациентов**
- **с выявленной COVID-19 лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессированием опухоли в течение этого времени).**

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

- предлагаемые схемы лечения рекомедова-ны 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 применены при условии, что EQD2 эквивалентен лечебным стандартным дозам лечения

	Стандартная ЛТ		Альтернативные схемы ЛТ во время пандемии COVID-19				Биологически эквивалентные дозы	
	Очаговая Доза	Число фракций	Комментарии	Общая доза	Доза за фракцию	Число фракций	α/β = 3 Гр	α/β = 10 Гр
ЛХ благоприятный прогноз, с ответом на химиотерапию	20 Гр	10		18Гр	3Гр	6	22Гр	20Гр
ЛХ лимфоидное преобладание (только ЛТ) ЛХ неблагоприятный прогноз, с ответом на ХТ	30,6 Гр	17		27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
ЛХ химиорезистентная	40 Гр	20		36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр
НХЛ агрессивные	30 Гр	15	Нет значительн дозовой нагрузки на сердце/ лёгкие /критич. органы	25Гр	5Гр	5	40Гр	32Гр
			Есть дозовая на-грузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	27Гр	3Гр	9	32Гр	29Гр
НХЛ агрессивные, химиорезистентные НХЛ агрессивные (только ЛТ)	40-50Гр	20-25	Нет значительн. дозовой нагруз-ки на сердце /лёгкие /критич. органы	30Гр	5гр	6	48Гр	38Гр
			Есть дозовая на-грузка на сердце/ лёгкие/крит. орг.	36-39Гр	3Гр	12-13	43-47Гр	39-42Гр
Индолентная лимфома (локализованные)	24 Гр	12	Начать с 4Гр 1 фр., оценка эффекта через 2-3 мес.	4Гр	4Гр	1	6Гр	5Гр
NK/T-клеточная лимфома	45Гр	25	У больных с эфф. режимами ПХТ	36Гр	4Гр	9	50Гр	42Гр
Кожная Т-клеточная лимфома	10-12Гр	6-10	2-3 курса раз в неделю	8-12Гр	4Гр	2-3	11-17Гр	9-14Гр
Солитарная плазмоцитома	40-45Гр	20-25	Не позвоночник/ не голова и шея	30Гр	5Гр	6	48Гр	38Гр
			Позвоночник / голова и шея	36Гр	3Гр	12	43Гр	39Гр

Учебный модуль 3
«Организация работы гематологического отделения в условиях COVID19»

Код	*Название и темы рабочей программы*
3.1	Сортировка пациентов и противоэпидемические мероприятия
3.2	Лечение гематологических больных в период пандемии Covid-19
3.3	Терапия гематологических пациентов с Covid19+

- Лечение гематологических больных в период пандемии Covid19
- Терапия гематологических пациентов с Covid19+

СОРТИРОВКА И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Разграничение потоков пациентов (Covid19+ и -)

Тестирование (ПЦР и антитела) – основная проблема – длительность получения результатов ПЦР

Зона ожидания пациентов с максимально возможной изоляцией или карантинное отделение с боксами

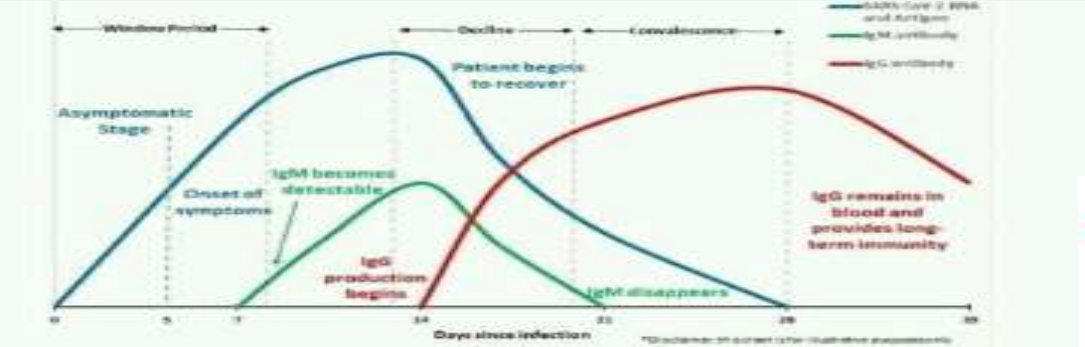
При выявлении РНК Covid19+ обязательно КТ грудной полости; госпитализация в стационар (либо изоляция и профилактическая терапия)

2. Ограничение контактов персонала между отделениями, формирование отдельных врачебно-сестринских бригад
3. Работа в средствах индивидуальной защиты

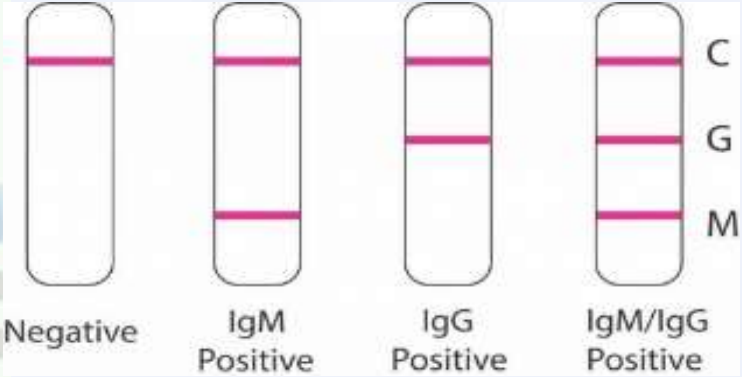
ТЕСТИРОВАНИЕ

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

- **Сотрудников 1 раз в неделю**



Test results			Clinical Significance
PCR	IgM	IgG	
+	–	–	Patient may be in the window period of infection.
+	+	–	Patient may be in the early stage of infection.
+	+	+	Patient is in the active phase of infection.
+	–	+	Patient may be in the late or recurrent stage of infection.
–	+	–	Patient may be in the early stage of infection. PCR result may be false-negative.
–	–	+	Patient may have had a past infection, and has recovered.
–	+	+	Patient may be in the recovery stage of an infection, or the PCR result may be false-negative.



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

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

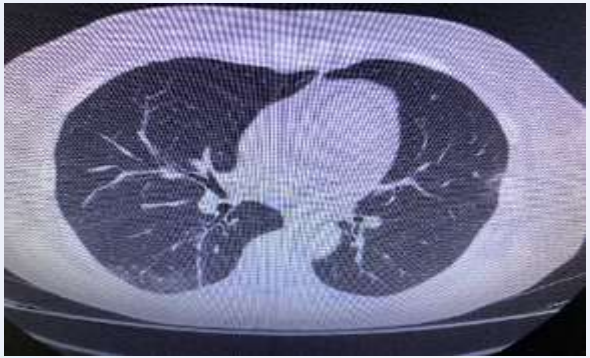
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная П., 66 лет

Диагноз:

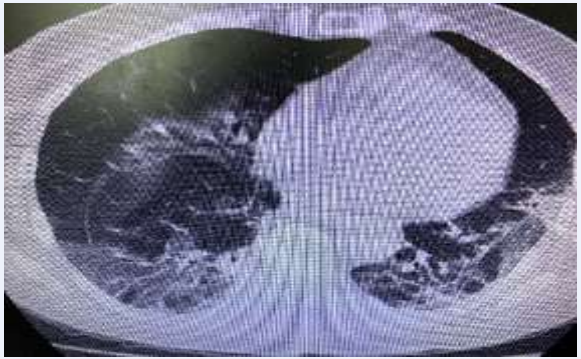
Основной: Множественная миелома с секрецией парапротеина Glямбда, IIA стадия по Durie-Salmon. ОХЧР. Химиотерапия: VCD №4, VD №1. Курс химиотерапии высокими дозами циклофосфана 17.08.2019. Курс химиотерапии высокими дозами мелфалана №1 (10.2019), трансфузия аутоТГСК (10.2019).

Осложнения: Миелотоксический агранулоцитоз. Фебрильная нейтропения. Новая коронавирусная инфекция COVID19, подтвержденная (30.03.2020), тяжелая форма. Поздняя госпитальная пневмония. Дыхательная недостаточность 2 ст. Клостридиальный колит.



09.04.2020

14.04.2020



20.04.2020

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ ЗАБОЛЕЛ COVID19?

Даже «легкий» КТ1 гематологический пациент нуждается в госпитализации

ТРИАЖ СОРТИРОВКА

ТЕРАПИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ с COVID19

- 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 первой 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 развитие сепсиса, септического шока (но часто единственный шанс при цитокиновом шторме). Показание – КТ2-3 при отсутствии эффекта от противовирусной терапии, признаки цитокинового шторма
- Плазма реконвалесцентов

Опыт гематологической службы ГКБ52

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная О, 21 г.

В анамнезе лимфома Ходжкина, ремиссия от 2018 г.

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

В гемограмме: лейкоциты 220х10^9/л, тромбоциты 17, Нв 56 г/л, бласты 86%

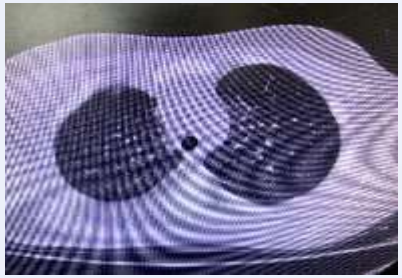
ИФТ – ОМЛ, М2

Цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования в работе

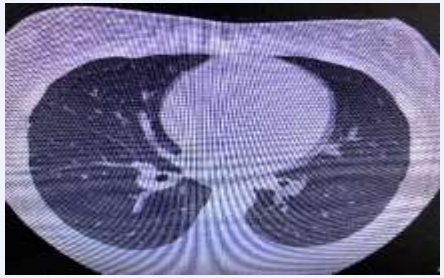
Терапия: гидроксикарбомид 6000 мг/сут, лопинавир/ритонавир+азитромицин+гидроксихлорохин, заместительная терапия компонентами крови

По **КТ** через неделю терапии – регресс пневмонии; в гемограмме снижение лейкоцитоза до 5,2х10^9/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

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

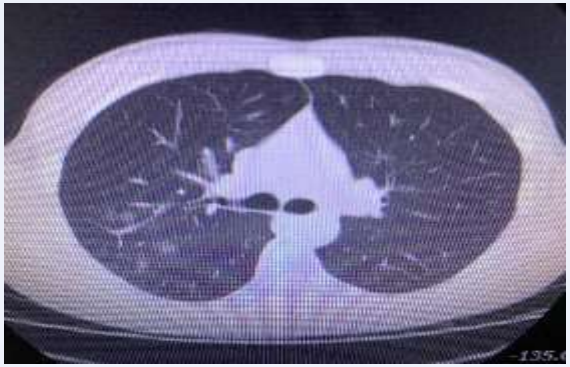
Ч., 19 лет

Госпитализирован по СМП с трехростковой цитопенией и Covid19+ 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

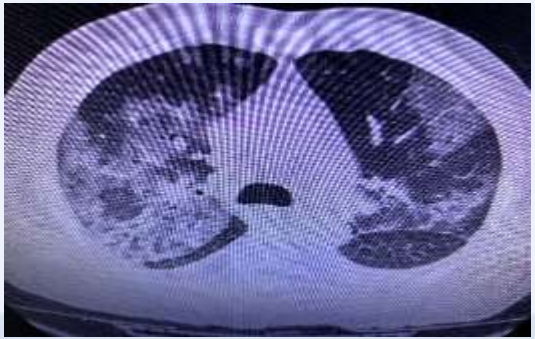
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

Бластная плазмацитоидная дентдритноклеточная 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 лейкемизации). Нейролейкемия (27.03.2020)
ПХТ: ОЛЛ-2016 (для пожилых)

Гемограмма от 24.03.2020: Лейк. 306х10^9/л, тр. 60, Нв. 98, лимф 94%

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 4

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



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 5

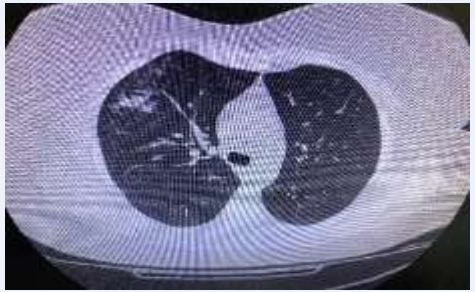
Больная Б., 74 года

Диагноз:

Основной: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non- GCB типа, с высокой пролиферативной активностью, коэкспрессией c-MYC, BCL-2, IVB стадии с поражением стенок толстой и тонкой кишки, большого сальника, брыжейки, передней брюшной стенки, тазовых, внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов. Асцит. Химиотерапия: 1 курс химиотерапии по протоколу R-miniCHOP, 1 курс R-CHOP (март-апрель 2020).

Конкурирующее заболевание: Рак нижнее-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: Миелотоксический агранулоцитоз. Новая короновирусная инфекция COVID 19 (подтвержденная), средне-тяжелая форма, КТ2, двухсторонняя внутрибольничная пневмония, ДН 1. Опухолевая интоксикация.



Терапия:

Цефоперазон/сульбактам

Амикацин

Лопинавир/ритонавир

Гидроксихлорохин

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 6

Больной С., 58 лет

Диагноз клинический:

Основное заболевание: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома с вовлечением шейных, над- и подключичных, аксиллярных, паховых, медиастинальных, забрюшинных, брыжеечных лимфатических узлов, печени, костного мозга, IVB-b ст., МПИ высокая группа риска (март 2020 г). Химиотерапия: предфаза, 2 курса ПХТ по программе CHOP (март-апрель 2020 г).

Конкурирующее заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония, КТ- COVID19 3 ст. ДН 2а.

Осложнения: Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Гепатоспленомегалия. Гипофибриногенемия. Гипоальбуминемия. Водно-электролитные нарушения. Лейкопения 3 ст. Анемия 4 ст. Тромбоцитопения 3 ст.

06.04.2020
Лейк. 1,6 Л 0,4 СРБ 34 Sat 90%

Лопинавир/
Ритонавир +
Гидроксихлорохин

13.04.2020 Перевод в ОРИТ
Лейк. 0,8 Л 0,2 СРБ 163, Sat 80

Тоцилизумаб

21.04.2020
Лейк. 3,2 Л 0,8 СРБ 3

Контрольные вопросы

1. Перечислите особенности течения COVID-19 у пациентов онкогематологического профиля
2. Основные рекомендации по ведению онкогематологических пациентов в условиях пандемии
3. Перечислите рекомендации по ведению пациентов с ХЛЛ в условиях пандемии
4. Перечислите рекомендации по ведению пациентов с НХЛ в условиях пандемии
5. Перечислите рекомендации по ведению пациентов с лимфомой Ходжкина в условиях пандемии
6. Перечислите рекомендации по ведению пациентов с острыми лейкозами в условиях пандемии
7. Основные рекомендации по проведению лучевой терапии у онкогематологических больных в условиях пандемии
8. Перечислите особенности ведения онкогематологических пациентов, инфицированных COVID-19
9. Перечислите основные рекомендации по использованию гКСФ в условиях пандемии COVID-19

Авторы:

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Тумян Гаяне Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО), г. Москва

Барях Елена Александровна, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГКБ №52, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, г. Москва

Поляков Алексей Сергеевич, к.м.н, начальник гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Рекомендуемая литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 №1984 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российсской Федерации 28 апреля 2020 версия 6 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
3. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная ифнекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профлактика». – М.: 2020, 70 с
4. Постановление от 28 ноября 2013 года N 64 Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)"
5. Письмо Роспотребнадзора от 23.01.2020 № 02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами»
6. 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 противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.09.2009)
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония», 2018 год
8. **Интернет ресурсы:**

https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/
https://www.hematology.org/covid-19
www.rusoncohem.ru

Примеры итогового тестирования:

Выберите один правильный ответ:
Перечислите группы риска заражения SARS-CoV-2 среди онкологических пациентов:

1. Пациенты, получающие химиотерапию или получившие химиотерапию в течение последних 3 месяцев
2. Пациенты, получающие обширную лучевую терапию
3. Пациенты после пересадки костного мозга или получавшие лечение стволовыми клетками в течение последних 6 месяцев
4. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
5. Все вышеперечисленное

правильный ответ 5

Выберите один правильный ответ:
Каковы особенности работы онколога в условиях пандемии COVID 19

1. Основной формат консультации – виртуальный
2. Постоянное проведение консилиумов с участием пациента и нескольких профильных специалистов – для решения вопроса об изменениях лечения, в связи с пандемией
3. Тестирование всех обратившихся пациентов на SARS-CoV-2
4. Пандемия COVID 19 не влияет на работу онколога

Правильный ответ 1

Целесообразно ли назначение антибиотиков и ростовых факторов больным с гемобластозами с целью профилактики COVID-19?

1. целесообразно
2. целесообразно только назначение антибиотиков
3. целесообразно назначение только ростовых факторов
4. **<u>не целесообразно</u>**

Какие факторы у больных с гемобластозами могут потенциально ассоциироваться с тяжелым течением COVID-19?

1. пожилой возраст
2. вторичный глубокий иммунодефицит
3. лимфопения (<0,2х10*9/л),
4. длительная нейтропения III-IV степени
5. **<u>все перечисленное</u>**