Leukemia Research 92 (2020) 106353

Содержание доступно в ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

ПЕРЕВОДЧИКИ НА КАРАНТИНЕ
RELAXANDOIT.RU/AIR

Переписка

Острый лейкоз в период COVID-19

Пандемия COVID-19, острого респираторного синдрома вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), является беспрецедентной проблемой для медицинского сообщества, и мы должны сделать все возможное, чтобы помочь обществу и нашим пациентам.

Трудно дать количественную оценку коэффициенту смертности в результате COVID-19, т.к. он зависит от особенностей рассматриваемой группы населения, в частности от демографических характеристик больных и наличных медицинских ресурсов. Уровень смертности выше среди людей пожилого возраста и пациентов с хроническими заболеваниями. Однако влияние сопутствующей иммуносупрессии на данный момент оспаривается. Ранние результаты исследований в Китае указывают на то, что риск тяжелых последствий (необходимость в интенсивной терапии, инвазивная ИВЛ и летальных исход) в результате заражения COVID-19 значительно выше среди онкологически больных, нежели среди других пациентов (39% против 8%) [1]. Согласно другим исследованиям, основывающимся на данных пациентов после трансплантации, в отличие от обычных вирусных возбудителей, коронавирусы не влияют на тяжесть протекания болезни у пациентов с ослабленным иммунитетом, т.к. врожденный иммунный ответ является основным фактором, влияющим на повреждение легочной ткани во время инфицирования [2].

В настоящей статье мы рассмотрим возможные последствия пандемии COVID-19 и способы их смягчения для пациентов с острым лейкозом с точки зрения диагностики, химиотерапии, трансплантации костного мозга, поддерживающей и целевой терапии, вспомогательных мер.

1. Ошибочный или несвоевременный диагноз

Последние указания по диагностике SARS-CoV-2 ограничиваются обследованием пациентов с высоким риском заражения и с выраженными симптомами инфицирования, в то время как остальным рекомендован карантин/самоизоляция.

Развернутый клинический анализ крови будет проводиться только пациентам с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 и тяжелым протеканием болезни. Поскольку у 50-75% пациентов с острым лейкозом при диагностике наблюдается лихорадка, риск ошибочного или несвоевременного диагноза существенно возрастает [3]. Это также относится к больным с первичной медиастинальной лимфомой, раком легких и другими онкологическими заболеваниями, часто сопровождающимися кашлем с присутствием или отсутствием лихорадки, - симптомами, которые после отрицательного анализа на SARS-CoV-2 считаются второстепенными.

2. Задержка или отсрочка химиотерапии

Помимо задержки диагностики, многие пациенты могут оказаться в уязвимом положении из-за отсроченной химиотерапии, отсутствия необходимых компонентов крови, нехватки изоляционных коек и желания избежать иммуносупрессивных методов лечения. Задержка химиотерапии может негативно повлиять на исход, особенно у более молодых пациентов (менее 60 лет) со средним и низким риском прогрессирования болезни. Действительно, в таком случае развитие дальнейших генетических аномалий и гиперлейкоцитоза (или увеличения числа бластов при миелодиспластическом синдроме) может значительно повысить риск прогрессирования заболевания [4,5]. Пациенту может затем потребоваться дополнительная терапия для достижения полной ремиссии перед аллогенной трансплантацией стволовых клеток.

3. Задержка или отсрочка трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Пандемия COVID-19 особенно влияет на ТГСК, т.к. для успешного проведения процедуры и донор, и реципиент должны быть здоровы. Особенно проблематичной в этот период становится задержка идентификации совместимых доноров, если родственники больного находятся за границей. Наборы для буккального соскоба в домашних условиях становятся в таком случае жизненно важным ресурсом, позволяющим проводить тестирование на HLA даже при ограниченном доступе в больницу. Все потенциальные доноры должны пройти проверку на COVID-19. Данный вопрос также подробно рассматривается в других источниках [6,7]. В настоящее время по возможности рекомендуется откладывать аллогенную ТГСК, однако данных о передаче инфекционных возбудителей от донора реципиенту во время переливания компонентов крови и клеточной терапии пока нет [8]. Существующая литература на тему влияния отсроченной трансплантации неоднозначна, т.к. исследование вопроса осложняется различиями в источниках стволовых клеток и подтипах заболевания. Однако связь между негативным исходом болезни и серьёзным рецидивом минимального остаточного заболевания (МОЗ) в результате задержки трансплантации уже была установлена [9]. Европейская группа трансплантации клеток крови и костного мозга настоятельно рекомендует замораживать стволовые клетки для ТГСК или же предусмотреть резервного донора [7]. В настоящее время неизвестно, может ли замораживание негативно повлиять на приживление трансплантантов, однако существуют данные о негативных последствиях использования менее совместимых стволовых клеток в случае недоступности оптимального донора.

4. Нехватка компонентов крови

С дефицитом компонентов крови уже столкнулось большинство стран, затронутых пандемией. Доноров-добровольцев становится все меньше из-за самоизоляции, ограничения на передвижение и боязни заражения. Кроме того, существующие меры безопасности вынуждают отказаться от доноров с симптомами COVID-19. При этом условия, при которых будет безопасно возобновить донорство после подозрения на SARS-CoV-2 или подтвержденного диагноза, пока неизвестны. Отмена плановых операций и в меньшей степени прекращение плановой госпитализации помогают снизить потребность в продуктах крови. Тем не менее, большинство организаций по переливанию крови призывают к соблюдению консервативных подходов к переливанию крови в строгом соответствии с научно обоснованными руководящими принципами гемотрансфузиологии [10].

https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353

Received 24 March 2020
Available online 26 March 2020
0145-2126/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Настоящий документ не проверен экспертами на соответствие приказам Минздрава и может быть использован ТОЛЬКО для ознакомительного чтения

5. Прекращение поддерживающей терапии

Большинство протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) предполагают до 2 лет поддерживающей терапии [11]. С 19 марта 2020 г. исследователи GRAALL-14 (Французская исследовательская группа по изучению ОЛЛ) рекомендуют врачам исключить винкристин и преднизон в ходе поддерживающей терапии, продолжив при этом использование 6-меркаптопурина и метотрексата. Риск рецидива и влияние снижения дозы и/или отмены препарата на выживаемость пациентов на данный момент неизвестны.

6. Целевая терапия

В последнее время все большее предпочтение отдается целевой терапии. Целевая терапия применяется как дополнение к стандартной химиотерапии для сохранных пациентов (без сопутствующих заболеваний или в качестве монотерапии для ослабленных больных. Использование мидостаурина для лечения ОМЛ с мутацией FLT3 послужило настоящим прорывом в данной области [12]. В изначальном исследовании при использовании мидостаурина, наряду со стандартной химиотерапией, отличий в развитии нейтропении и частоте инфекций не наблюдалось [12]. В последующих исследованиях были использованы более мощные и селективные ингибиторы FLT3 со схожим уровнем токсичности - квизартиниб, креноланиб, гилтеритиниб, - находящиеся сейчас на стадии клинических исследований

Ингибиторы изоцикатдегидрогеназы (IDH) и ивосидениб (или энасидениб) могут проявлять активность при ОМЛ с мутациями IDH1 или IDH2 соответственно [13]. Оба ингибитора действуют в качестве дифференцировочных агентов при дифференцировочном синдроме, развивающимся у 10-20% пациентов и требующего оперативного введения кортикостероидов и применения интенсивной терапии. На данный момент данные о риске развития тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов с SARS-CoV-2, проходящих терапию этими агентами, отсутствуют.

В отсутствие химиотерапии подобные респираторные осложнения часто наблюдаются у пациентов с промиелоцитарным лейкозом при лечении триоксидом мышьяка (ATO) и полностью трансретиноевой кислотой (ATRA). При схожей вероятности выживания пациентов, сочетание химиотерапии и ATRA в качестве индукционной терапии может представлять меньший риск во время пандемии, чем сочетание ATRA и ATO [14,15]. ATO может применяться как консолидирующая терапия для снижения вероятности рецидива [15]

Необходимо однако отметить, что ивосидениб и ATO могут влиять на продление интервала QT, повышая тем самым риск тяжелой аритмии. Недавние нерандомизированные клинические испытания указывают на возможную эффективность хлорохина при лечении тяжелой формы COVID-19. В настоящее время изучаются и другие противовирусные препараты, такие как ремдесивир. Поскольку оба этих препарата могут продлить интервал QT, врачи должны учитывать возможность осложнений у пациентов с COVID-19, прошедших лечение ATO, ингибитором изоцитратдегидрогеназы (IDH) или любым ингибитором тирозинкиназы (ИТК).

Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб) положительно влияют на переносимость терапии и выживаемость при их использовании в лечении ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы [16]. Использование ИТК в добавление к химиотерапии и продолжение их использования после ТГСК позволяет достичь минимальной инфекционной токсичности. Однако, помимо проявления таких побочных эффектов, как плевральный выпот и инфильтрация легких, применение дасатиниба после ТГСК может также реактивировать цитомегаловирус [17]. По этой причине в условиях пандемии COVID-19 его следует использовать с осторожностью. Применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с 5-азацитидином или децитабином, венетоклакс - высокоселективный пероральный ингибитор B-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) - показал эффективность при лечении пациентов с ОМЛ [18]. Однако у пациентов с ОМЛ, получавших венетоклакс, наблюдается продолжительная нейтропения с повышенным риском бактериальных или грибковых инфекции легких [19]. Поскольку такая комбинированная терапия чаще всего используется у пожилых пациентов с ОМЛ, которым не подходят интенсивная терапия и аллогенная трансплантация, риск развития респираторной недостаточности в случае их заражения COVID-19 значительно увеличивается.

7. Клинические исследования и терапия с использованием новых препаратов

Как видно на примере отказа от поддерживающей терапии в протоколе GRAAL-14, изменения в протоколе терапии, растущее число отказов участников испытаний, а также повышенная смертность в результате SARS-CoV-2, вероятно, повлияют и на другие текущие клинические исследования. Все вышеперечисленные факторы негативно скажутся на достоверности данных исследований и усложнят интерпретацию полученных результатов.

8. Меры профилактики

Во избежание заражения COVID-19 пациентам с лейкозом, недавно прошедшим терапию или продолжающим лечение, настоятельно рекомендуется по возможности работать удаленно, соблюдать домашнюю изоляцию и сдать анализы на SARS-CoV-2 в соответствии с региональным правилами или установками ВОЗ. С целью предотвратить распространение SARS-CoV-2 в гематологических клиниках количество консультаций следует сократить до жизненно необходимого минимума.

Поскольку пациенты с лейкозом иммунокомпрометированы, они должны своевременно проходить вакцинацию, в частности против Streptococcus pneumonia [20]. Как в случае гриппа, так и в случае COVID-19 вирусные инфекции могут осложняться вторичными бактериальными инфекциями. По этой причине необходимы дальнейшие клинические испытания эффективности вакцинации против Streptococcus pneumonia.

В заключение, COVID-19 приведет к многочисленным жертвам. Пациенты с острым лейкозом подвержены повышенному риску развития тяжелых осложнении по нескольким причинам. Поскольку некоторые симптомы COVID-19 и лейкоза могут быть схожи, врачи должны учитывать возможность развития острого лейкоза. Интенсивная химиотерапия и трансплантация могут быть отменены в соответствии с рекомендациями трансплантационных сообществ или из-за нехватки медицинских ресурсов. В таком случае будет возможно прибегнуть к целевой терапии. Однако врачи должны учитывать взаимодействие таргетных препаратов с другими лекарственными средствами, такими как антибиотики и прочие противовирусные препараты, влияющие на длительность интервала QT и фармакокинетику целевой терапии. Вышеперечисленные факторы должны учитываться при лечении всех пациентов с острым лейкозом с целью подбора оптимальной терапии и смягчения возможных последствий пандемии.

Авторский вклад

Sabine Blum и Mathilde Gavillet: разработка и проведение исследования, изучение литературу и написание данной работу

Jeanette Carr Klappert: соавтор

Olivier Spertini: контроль над разработкой исследования и соавторство

Окончательныи вариант статьи был утвержден всеми авторами.

Спонсорство

Данное исследование не спонсировалось государственными или частными компаниями.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

Библиография:

[1] W. Liang, W. Guan, R. Chen, et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China, Lancet Oncol. (2020) 335–337.
[2] L. D'Antiga, Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic, Liver Transpl. (2020).
[3] P.J. Burke, H.G. Braine, H.K. Rathbun, A.H. Owens Jr., The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia, Johns Hopkins Med. J. (1976) 1–12.
[4] H. Dohner, E. Estey, D. Grimwade, et al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, Blood (2017) 424–447.
[5] P.L. Greenberg, H. Tuechler, J. Schanz, et al., Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes, Blood (2012) 2454–2465.
[6] B. Dholaria, B.N. Savani, How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? Br. J. Haematol. (2020).
[7] EBMT, Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations (UPDATE MARCH 16, 2020), Available from: (2020) https://www.ebmt.org/ebmt/news/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-march-16-2020.
[8] L. Chang, Y. Yan, L. Wang, Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety, Transfus. Med. Rev. (2020).
[9] S.A. Buckley, B.L. Wood, M. Othus, et al., Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis, Haematologica (2017) 865–873.
[10] C.A. Schiffer, K. Bohlke, M. Delaney, et al., Platelet transfusion for patients with Cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update, J. Clin. Oncol. (2018) 283–299.
[11] F. Huguet, S. Chevret, T. Leguay, et al., Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial, J. Clin. Oncol. (2018) 2514–2523.
[12] .M. Stone, R.A. Larson, H. Dohner, Midostaurin in FLT3-mutated acute myeloid leukemia, N. Engl. J. Med. (2017) 1903.
[13] E.M. Stein, C.D. DiNardo, D.A. Pollyea, et al., Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia, Blood (2017) 722–731.
[14] F. Lo-Coco, G. Avvisati, M. Vignetti, et al., Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, N. Engl. J. Med. (2013) 111–121.
[15] L. Ades, X. Thomas, A.G. Bresler, et al., Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group, Haematologica (2018) 2033–2039.
[16] F. Gruber, S. Mustjoki, K. Porkka, Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia, Br. J. Haematol. (2009) 581–597.
[17] D.P. Prestes, E. Arbona, A. Nevett-Fernandez, et al., Dasatinib use and risk of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic-cell transplantation, Clin. Infect. Dis. (2017) 510–513.
[18] C.D. DiNardo, K. Pratz, V. Pullarkat, et al., Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia, Blood (2019) 7–17.
[19] M. Reinwald, J.T. Silva, N.J. Mueller, et al., ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors), Clin. Microbiol. Infect. (2018) S53–S70.
[20] L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman, et al., IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host, Clin. Infect. Dis. 2014 (2013) e4s4–100.

Mathilde Gavillet, Jeanette Carr Klappert, Olivier Spertini, Служба Сабины Блюм и Центральная лаборатория гематологии, Кафедра онкологии и Кафедра лабораторной медицины и патологии, Университетский клинический госпиталь Лозанны (CHUV), Лозанна, Швейцария*

Электронный адрес: mathilde.gavillet@chuv.ch (M. Gavillet).

* Corresponding author at: Service and Central Laboratory of Hematology, Department of Oncology and Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital (CHUV), 1011, Lausanne, Switzerland.