

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2020;15(2):108–12.

For citation: Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):108–12. (In Russ.).

Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19

Expert Council resolution on the specifics of multiple myeloma therapy during COVID-19 pandemic

22 мая 2020 г. в дистанционном режиме состоялся Совет экспертов по проблемам терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19, проведенный в целях изменений и адаптации текущих подходов лечения в сложившейся эпидемиологической обстановке. В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных центров гематологии.

Основными вопросами, обсужденными в ходе совещания, стали:

- влияние пандемии COVID-19 на подходы к диагностике множественной миеломы (ММ) и мониторингования ответа на лечение в текущей эпидемиологической ситуации;
- обсуждение действий, призванных уменьшить количество визитов в клинику, контактов между пациентами и медицинским персоналом, соблюдение режима изоляции пациентов группы риска тяжелого течения инфекции COVID-19;
- нерешенные проблемы лечения ММ во время пандемии COVID-19:
 - клиническая тактика в отношении пациентов с впервые диагностированной ММ, включая проведение ауто- и аллогенной трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК),
 - изменение подходов к терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ,
 - вопросы переключения с парентеральных на полностью пероральные схемы лечения в целях повышения безопасности пациентов в условиях пандемии;
- обсуждение эффективности и безопасности препарата иксазомиб в терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ во время пандемии COVID-19:
 - определение таргетных групп пациентов для терапии комбинацией IRd.

Лечение онкологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 сопряжено с целым рядом трудностей, которые определяют высокая вероятность тяжелого течения данной инфекции у лиц с компрометированной иммунной системой и необходимость временно перераспределить часть специализирован-

ных медицинских ресурсов на вновь возникшие цели [1]. Следует отметить, что почти 15 % коечного фонда в российских больницах были перепрофилированы для приема пациентов с COVID-19 [2]. Необходимо признать, что существует риск ухудшения качества медицинской помощи онкологическим пациентам, в связи с чем целесообразно обсуждение стратегии наилучших действий в сложившейся ситуации. По состоянию на 21 мая 2020 г. в России было зарегистрировано 317 554 подтвержденных случая инфекции и 3099 смертей [2]. В соответствии с данными национального эпидемиологического анализа пандемии в Китае лишь 1 % (18 из 1590) пациентов с COVID-19 имели в анамнезе онкологическое заболевание [3]. Однако для пациентов со злокачественными опухолями был значимо выше риск тяжелого течения инфекции, потребности в искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии или смерти по сравнению с неонкологическими пациентами: относительный риск (ОР) 3,56 (95 % доверительный интервал 1,65–7,69). Повышенная восприимчивость к тяжелым осложнениям COVID-19 объясняется иммуносупрессивным статусом, вызванным как непосредственно злокачественной опухолью, так и проводимым лечением. Среди пациентов, которые получали химиотерапию или оперативное лечение в пределах 30 дней до инфицирования SARS-CoV-2, риск тяжелых осложнений и смерти был максимальным — 75 % [3]. Несмотря на ограниченность доступных данных и гетерогенность популяции онкологических больных, эти факты не могут не вызывать нашего беспокойства.

Сведения в отношении риска инфекции COVID-19 у пациентов ММ носят ограниченный характер. По данным 14 больниц провинции Хубэй в центральном

Китае, максимально пострадавшей от пандемии, с COVID-19 были госпитализированы 105 (16,4 %) онкологических и 536 неонкологических пациентов. Однако лишь 9 (8,6 %) из 105 пациентов были с гематологическими опухолями, включая лейкозы, лимфомы и ММ. Неблагоприятно инфекция завершилась у 3 из 9 пациентов [4]. Согласно регистру COVID-19, представленному на сайте Американской ассоциации гематологов (American Society of Hematology, ASH), 24 пациента с плазмноклеточными опухолями составили 14,7 % от 163 включенных в него онкогематологических пациентов, уступая первые места острым лейкозам — 52 (31,9 %) и неходжкинским лимфомам — 47 (28,8 %). В результате COVID-19 умерли в общей сложности 47 (30,5 %) из 154 пациентов. Судьба 5 человек не уточнена. В группе парапротеинемических гемобластозов умерли 18,2 % пациентов против 33,3 % с острыми лейкозами и 28,8 % с неходжкинскими лимфомами. Наибольший процент смертности наблюдался на фоне индукционной химиотерапии. Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ММ достаточно высока [5].

Пожилой возраст, сопутствующие заболевания, лимфопения и инфекционные осложнения представляют собой важные характеристики пациентов с ММ. Результатом пролиферации миеломного клона является подавление нормального лимфопоэза и функциональной активности В-клеток. Снижение секреции нормальных иммуноглобулинов (иммунопарез), наблюдаемое у большинства пациентов с ММ, также повышает риск инфицирования. Пациенты с ММ получают лечение, которое вызывает дальнейшую иммуносупрессию и увеличивает общий риск. Инфекционные осложнения даже до пандемии были одной из основных причин смерти при ММ [6]. Терапия ингибиторами протеасомы приводит к уменьшению количества CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышает риск реактивации вируса *Varicella zoster* и цитомегаловирусной инфекции [7]. Иммуномодулирующие препараты (IMiDs) вызывают нейтропению, которая увеличивает риск инфекции, в том числе пневмонии. Риск инфекции максимален на протяжении первых 3–4 мес терапии. Дексаметазон входит почти во все схемы лечения ММ и представляет собой мощный иммуносупрессивный агент, существенно повышающий риск инфекций, включая пневмоцистную пневмонию и инвазивные микозы [8]. Моноклональное антитело даратумумаб приводит к деплеции NK-клеток, повышая тем самым частоту вирусных и бактериальных инфекций [9]. Таким образом, пациенты с активной ММ, получающие противоопухолевое лечение, являются восприимчивыми к серьезным осложнениям, которые могут возникнуть при инфицировании SARS-CoV-2. Кроме этого, сама инфекция COVID-19 может приводить к лимфо- и нейтропении [10].

Отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с ММ в условиях пандемии COVID-19

в настоящее время отсутствуют. Советом экспертов проведен детальный анализ Международных клинических рекомендаций, представленных International Myeloma Foundation (IMF), International Myeloma Working Group (IMWG) [11], European Society for Medical Oncology (ESMO) [12], International Myeloma Society (IMS) [13] и ASH [14]. Опираясь на собственный опыт и Международные клинические рекомендации, эксперты, представляющие федеральные и региональные гематологические центры России, пришли к представленным ниже выводам по заявленной проблематике.

Совет экспертов сошелся во мнении, что в условиях пандемии COVID-19 нет существенных препятствий для адекватной инструментальной и лабораторной диагностики ММ и мониторинга противоопухолевого ответа в большинстве регионов России. Полное обследование пациентов с впервые диагностированной ММ и начальные курсы индукционной терапии и условиях пандемии COVID-19 следует проводить в стационаре.

- В целях снижения риска инфицирования SARS-CoV-2 рекомендовано минимизировать контакты между пациентами во время диагностики и лечения, шире использовать возможности телемедицины для проведения заочных консультаций. Приоритет имеет более активное назначение пероральных препаратов (иммуномодуляторы, ингибиторы протеасом). Пероральные препараты (леналидомид, иксазомиб) следует выдавать пациенту на 2–3 мес для уменьшения частоты визитов в клинику. Оправданно увеличение интервалов введения препаратов сопроводительной терапии (золедроновая кислота 1 раз в 3 мес). Большинство экспертов сошлись во мнении о нецелесообразности широкого применения препаратов гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и оральных антибиотиков для профилактики инфекций.
- По мнению экспертов, необходимо информировать пациентов об их уязвимости к инфекции COVID-19 из-за ослабленной иммунной системы. Важно подчеркнуть необходимость придерживаться рекомендаций по предотвращению инфекции, включая социальное дистанцирование, дезинфекцию поверхностей, частое мытье рук, избегание поездок (за исключением визитов в клинику) и ограничение контактов.
- Лечение активной ММ с симптомами CRAB, как впервые диагностированной, так и рецидивирующей и/или рефрактерной, не может быть отложено.
- Перед началом любого типа противоопухолевой терапии следует выполнить исследование на наличие новой коронавирусной инфекции (ПНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции и определение антител класса IgM и IgG).
- Решение о назначении той или иной терапии впервые диагностированной ММ следует принимать

индивидуально с учетом возраста пациента, стадии ММ, данных флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), особенностей клинического течения (почечная недостаточность, гиперкальциемия, экстрамедуллярное вовлечение), риска инфекционных осложнений, общего состояния и сопутствующих заболеваний.

- Следует отложить проведение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) до разрешения пандемии COVID-19, особенно у пациентов группы стандартного риска ММ. Если пациент подготовлен к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, сбор и криоконсервирование клеток может быть выполнено, но саму процедуру высокодозной терапии и ауто-ТГСК следует отложить. Индукционная терапия должна быть продолжена до 6–12 циклов с последующим переводом на поддерживающую терапию. Пациенты, получающие поддерживающую терапию леналидомидом после ауто-ТГСК, должны продолжить лечение без модификации.
- От проведения аллогенной ТГСК пациентам с ММ в условиях пандемии COVID-19 следует воздержаться.
- Индукционные схемы VCD и VRd пациентам со стабильным состоянием целесообразно проводить на дому. Введения бортезомиба допустимо выполнять 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла терапии с 21 до 28 дней. Пероральный эндоксан предпочтительнее внутривенного циклофосфида. Для уменьшения риска заражения COVID-19 в некритической ситуации дозу дексаметазона следует снизить с 40 до 20 мг/нед пациентам всех возрастных групп. Прием дексаметазона можно прекратить вовсе при достижении очень хорошей частичной ремиссии или более глубокого ответа.
- Пациенты, не рассматриваемые в качестве кандидатов для ауто-ТГСК, могут получать любые схемы, регламентированные Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ММ, включая схемы VMP, VCD, Vd и Rd [15]. Рекомендуется введение бортезомиба 1 раз в неделю подкожно с увеличением продолжительности цикла

терапии с 21 до 28 дней и снижением дозы дексаметазона с 40 до 20 мг/нед.

- Выбор терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ также следует принимать индивидуально с учетом возраста пациента, данных FISH, характера рецидива (биохимический, индолентный или агрессивный), риска инфекционных осложнений, особенностей ранее проведенной терапии и проявления токсичности, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний.
- Пациенты, получающие парентеральные препараты (бортезомиб, карфилзомиб), могут быть переведены на режим введения 1 раз в неделю. В случае применения схем с моноклональными антителами (даратумумаб, элутузумаб) рекомендуется максимально возможный ранний перевод на введение с частотой 1 раз в 4 нед.
- Для повышения безопасности лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ оправдан перевод со схем с парентеральными введениями на полностью пероральные комбинации. Согласно данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы TOURMALINE-MM1 (IRd против Rd; $n = 722$) медиана выживаемости без прогрессирования в группе IRd составила 20,6 мес против 14,7 мес в группе плацебо/Rd (ОР 0,74; $p = 0,01$), частота всех ответов — 78,3 и 71,5 % соответственно ($p = 0,04$). В результате применения нового триплета максимальную пользу получили пациенты группы высокого цитогенетического риска (медиана выживаемости без прогрессирования 21,4 мес против 9,7 мес; ОР 0,54; $p = 0,02$) [16].
- На основании собственного опыта, Международных клинических рекомендаций и обсуждения результатов исследования TOURMALINE-MM1 Советом экспертов рекомендовано более широкое применение схемы IRd в условиях пандемии COVID-19. Схема IRd представляется оптимальным выбором для пожилых и молодых ослабленных пациентов с индолентным рецидивом ММ и/или цитогенетикой высокого риска, включая t(4;14) и/или del(17p), после 1–2 линии терапии бортезомибсодержащими схемами.

Председатель Совета экспертов:

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

Эксперты:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

- Поспелова Татьяна Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по гематологии СФО и ДВФО (Новосибирск)
- Давыдкин Игорь Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Самарской области (Самара)
- Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ФУВ, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Московской области (Москва)
- Рехтина Ирина Германовна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)
- Соловьев Максим Валерьевич**, д.м.н., заведующий отделением высокодозной химиотерапии паранепротейномических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)
- Капанов Камилль Даниялович**, д.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный гематолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области (Волгоград)
- Скворцова Наталья Валерьевна**, д.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)
- Желнова Евгения Ивановна**, д.м.н., заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой корона-вирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2020. Версия 6. 164 с. [Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karakulina E.V. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Version 6. 164 p. (In Russ.)].
2. Статистика по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России, 2020. Доступно по: <https://стопкоронавирус.рф> (дата обращения 22.05.2020). [Statistics on the incidence of new coronavirus infection in Russia, 2020. Available at: <https://стопкоронавирус.рф> (access date 05.22.2020) (In Russ.)].
3. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer Patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
4. Dai M., Liu D., Miao Liu M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
5. COVID-19 Registry for Hematological Malignancy Data Summaries. ASH RC Data Hub, 2020. Available at: <https://www.ashresearchcollaborative.org/s/covid-19-registry-data-summaries>.
6. Blimark C., Holmberg E., Mellqvist U.H. et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100(1):107–13. DOI: 10.3324/haematol.2014.107714.
7. Heider U., Rademacher J., Kaiser M. et al. Decrease in CD4⁺ T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(2):134–7. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.019.
8. Ying L., Yin Hui T., Yunliang Z., Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(28):46593–600. DOI: 10.18632/oncotarget.16235.
9. Nahi H., Chrobok M., Gran C. et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma. *PLoS One* 2019;14(2):e0211927. DOI: 10.1371/journal.pone.0211927.
10. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829.
11. COVID-19: Collaboration and Resilience Are Paying Off (March 26, 2020 UPDATE). International Myeloma Foundation (IMF), 2020. Available at: <https://www.myeloma.org/drdrurie-blog/covid-19-collaboration-resilience-are-paying-march-26-2020-update> (access date 22.05.2020).
12. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: multiple myeloma. European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era> (access date 22.05.2020).
13. International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. International Myeloma Society (IMS), 2020. Available at: <https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf> (access date 22.05.2020).
14. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions. American

- Society of Hematology (ASH), 2020.
Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> (access date 22.05.2020).
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний: монография. Под ред.: И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Российское профессиональное общество онкогематологов, 2018. 356 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: monograph. Eds: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Russian Professional Society of Oncohematologists, 2018. 356 p. (In Russ.)].
 16. Avet-Loiseau H., Bahlis N.J., Chng W.J. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228.