

Гострий лейкоз: рекомендації з менеджменту пацієнтів у період пандемії

Гострий лейкоз у період COVID-19

Пандемія COVID-19 є безпрецедентною проблемою для всієї медичної спільноти, і ми як лікарі повинні зробити все можливе, щоб допомогти суспільству та нашим пацієнтам. Важко дати кількісну оцінку коефіцієнта смертності в результаті COVID-19, адже він залежить від особливостей ураженої групи населення, зокрема від демографічних характеристик хворих і наявних медичних ресурсів. Статистичні дані свідчать, що рівень смертності є вищим серед осіб похилого віку і пацієнтів із хронічними захворюваннями.

Вважається, що потенційна загроза COVID-19 для пацієнтів онкологічного профілю, які мають ослаблений імунний статус внаслідок супутнього захворювання або отриманого протипухлинного лікування, є значною, що змінює звичайний баланс ризику/користі призначеної терапії. За даними статистики Globocan, у світі близько 18 млн первинних випадків онкозахворювань, а в Україні цей показник становить 170 тис. випадків.

Однак вплив супутнього імуносупресивного стану на сьогодні оскаржується. Ранні результати досліджень у Китаї свідчать про те, що ризик тяжких наслідків (необхідність інтенсивної терапії, потреба в інвазійній штучній вентиляції легень (ШВЛ), летальний кінець) зараження COVID-19 значно вищий серед пацієнтів онкологічного профілю, ніж серед інших пацієнтів (39% проти 8%) (Liang W. et al., 2020). Згідно з іншими дослідженнями, які базуються на даних пацієнтів, яким була проведена трансплантація, коронавіруси не впливають на тяжкість перебігу захворювання у пацієнтів з ослабленим імунітетом, на відміну від звичайних вірусних збудників, тому що вроджена імунна відповідь є основним фактором, що впливає на пошкодження легеневої тканини під час інфікування (D'Antiga L., 2020). У цій статті розглядаються можливі наслідки пандемії COVID-19 та способи зменшення її впливу на пацієнтів із гострим лейкозом з точки зору діагностики, хіміотерапії, трансплантації кісткового мозку, що відповідає цільовій терапії та іншим допоміжним заходам (Gavillet M. et al., 2020).

Помилковий/несвоєчасний діагноз

Останні рекомендації з діагностики SARS-CoV-2 обмежуються обстеженням пацієнтів із високим ризиком зараження та з вираженими симптомами інфікування, тоді як іншим рекомендований карантин/самоізоляція. Розгорнутий клінічний аналіз крові буде проводитися тільки пацієнтам із підтвердженим діагнозом SARS-CoV-2 і тяжким перебігом хвороби. Оскільки у 50–75% пацієнтів з гострим лейкозом при діагностиці наявна лихоманка, ризик помилкового чи несвоєчасного діагнозу істотно зростає (Burke P.J. et al., 1976). Це також стосується хворих із первинною медіастенальною лімфомаю, раком легень або іншими онкологічними захворюваннями; клінічна картина часто супроводжується кашлем з/без лихоманки, тобто симптомами, які після негативного аналізу на SARS-CoV-2 вважаються другорядними.

Затримка чи відстрочена хіміотерапія

Крім затримки діагностики, багато пацієнтів можуть опинитися у загрозовому становищі внаслідок відстроченого проведення хіміотерапії, відсутності необхідних компонентів крові, нестачі ізоляційних ліжок і бажання уникнути імуносупресивних методів лікування.

Затримка хіміотерапії може негативно вплинути на результат, особливо у молодших (<60 років) пацієнтів і з середнім і низьким ризиком прогресування хвороби. Дійсно, в цьому разі розвиток подальших генетичних аномалій та гіперлейкоцитоз (або збільшення кількості бластів при мієлодиспластичному синдромі) може значно підвищити ризик прогресування захворювання (Greenberg P.L. et al., 2012; Dohner H. et al., 2017). Пацієнту може знадо-

битися призначення іншої терапії для досягнення повної ремісії перед проведенням алогенної трансплантації стовбурових клітин.

Затримка або відстрочена трансплантація гемопоетичних клітин (ТГПК)

Пандемія COVID-19 особливо впливає на ТГПК, тому що для успішного проведення процедури донор і реципієнт повинні бути абсолютно здоровими. Особливо проблематично в цей період стає затримка ідентифікації сумісних донорів, якщо родичі хворого знаходяться за кордоном. Набори для проведення букальної проби в домашніх умовах стають у цьому разі життєво важливим ресурсом, що дозволяє проводити тестування на HLA навіть при обмеженому доступі до медичних закладів. Усі потенційні донори повинні пройти перевірку на COVID-19. Це питання також детально розглядається в інших джерелах (Dholaria B., 2020; EBMT, 2020). Зараз за можливістю рекомендується відкладати алогенну ТГПК, проте дані про передачу інфекційних збудників від донора реципієнту під час переливання компонентів крові та клітинної терапії поки відсутні (Chang L. et al., 2020). Наявна література на тему впливу відстроченої трансплантації неоднозначна, тому дослідження питання ускладнюється відмінностями у джерелах стовбурових клітин і підтипів захворювання. Однак зв'язок між негативним результатом хвороби і серйозним рецидивом мінімального залишкового захворювання в результаті затримки трансплантації вже був установлений (Buckley S.A. et al., 2017). Європейська група трансплантації клітин крові та кісткового мозку настійно рекомендує заморожувати стовбурові клітини для ТГПК або ж підібрати резервного донора. Нині невідомо, чи може заморожування негативно вплинути на приживлення трансплантатів, однак існують дані про негативні наслідки використання менш сумісних стовбурових клітин у разі недоступності оптимального донора.

Брак компонентів крові

Із дефіцитом компонентів крові вже зіткнулося більшість країн, уражених пандемією COVID-19. Донорів-добровольців стає все менше внаслідок самоізоляції, карантинного режиму і страху перед інфікуванням на COVID-19. Крім того, наявні заходи безпеки змушують відмовитися від донорів із симптомами COVID-19. При цьому умови, за яких буде безпечно відновити донорство після підозри/підтвердження SARS-CoV-2, поки невідомі. Скасування планових операцій та меншою мірою припинення планової госпіталізації зумовлюють зниження потреби у продуктах крові. Тим не менше, більшість організацій із переливання крові закликають до дотримання консервативних підходів до переливання крові в суворій відповідності з науково обґрунтованими керівними принципами гемотрансфузіології (Schiffer C.A. et al., 2018).

Припинення підтримувальної терапії

Більшість протоколів лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) припускають до двох років підтримувальної терапії (Huguet F. et al., 2018). З 19 березня 2020 р. дослідники GRAALL-14 (французька дослідницька група з вивчення ГЛЛ) рекомендують лікарям виключити вінкрестин і преднізолон із підтримувальної терапії, продовжуючи при цьому застосування 6-меркаптопурину і метотрексату. Дані щодо ризику рецидиву та впливу зниження дози та/чи відміни препарату на виживаність пацієнтів на сьогодні невідомі.

Цільова терапія

Останнім часом все більшу перевагу надають цільовій терапії. Цільова терапія застосовується як доповнення до стандартної хіміотерапії для пацієнтів без супутніх захворювань або у монотерапії для ослаблених хворих. Використання мідостаурину для

лікування ГЛЛ з мутацією FLT3 стало справжнім проривом у медичній галузі (Stone R.M. et al., 2017). У початковому дослідженні при застосуванні мідостаурину в поєднанні зі стандартною хімотерапією відмінностей у розвитку нейтропенії та частоті інфекцій не спостерігалось. У наступних дослідженнях були використані більш потужні й селективні інгібітори FLT3, які мали подібні рівні токсичності — квізартиніб, креноланіб, гілтеритиніб, що знаходяться зараз на стадії клінічних досліджень.

Інгібітори ізоцикат дегідрогенази (IDH) та івосиденіб (або енасиденіб) можуть проявляти активність при ГЛЛ з мутаціями IDH або IDH відповідно (Stein E.M. et al., 2017). Обидва інгібітори діють як диференційний агент при диференційному синдромі, що розвивається у 10–20% пацієнтів і потребує швидкого введення кортикостероїдів та застосування інтенсивної терапії. На сьогодні дані про ризик розвитку тяжкої дихальної недостатності у пацієнтів з SARS-CoV-2, що проходять терапію цими агентами, відсутні. За відсутності хімотерапії подібні респіраторні ускладнення часто спостерігаються у пацієнтів із промієлоцитарним лейкозом при лікуванні триоксидом миш'яку (ATO) і повністю трансретиновою кислотою (ATRA). За такої імовірності виживання пацієнтів поєднання хімотерапії з ATRA як індукційної терапії може становити нижчий ризик під час пандемії, ніж поєднання ATRA з ATO (Lo-Coco F. et al., 2013; Ades L. et al., 2018). ATO може застосовуватися як консолідуєча терапія для зниження імовірності розвитку рецидиву. Проте зазначимо, що івосиденіб і ATO можуть впливати на продовження інтервалу Q–T, підвищуючи тим самим ризик розвитку тяжкої аритмії. Дані недавніх нерандомізованих клінічних досліджень свідчать про можливу ефективність хлорохіну у лікуванні пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Зараз вивчаються також інші протівірусні препарати, такі як ремдесивір.

Оскільки обидва препарати можуть подовжити інтервал Q–T, клініцисти повинні враховувати можливість розвитку ускладнень у пацієнтів із COVID-19, які в минулому отримували ATO, IDH чи будь-які інші інгібітори тирозинкінази (ІТК). Інгібітори тирозинкінази (імаїтиніб, дасатиніб, нілотиніб і понатиніб) позитивно впливають на переносимість терапії та виживаність пацієнтів при їх використанні в терапії ГЛЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (Gruber F. et al., 2009). Використання ІТК в комбінованій терапії разом із хімотерапією та продовження їх застосування після ТГПК дозволяє досягти мінімальної інфекційної токсичності. Однак крім проявів таких побічних ефектів як плевральний випіт і інфільтрація легень, застосування дасатинібу після ТГПК може також реактивувати цитомегаловірус (Prestes D.P. et al., 2017). Тому в умовах пандемії COVID-19 його слід використовувати з обережністю. У рекомендаціях зазначено, що дасатиніб можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з 5-азациїтидином або в хімотерапії, що може негативно вплинути на результат, особливо у молодших пацієнтів (<60 років) з середнім і низьким ризиком прогресування хвороби. Дійсно, в цьому разі розвиток подальших генетичних аномалій та гіперлейкоцитоз (або збільшення кількості бластів при мієлодиспластичному синдромі) може значно підвищити ризик прогресування захворювання. Далі пацієнт може потребувати призначення іншої терапії для досягнення повної ремісії перед аlogenною трансплантацією стовбурових клітин.

Заходи профілактики

Щоб уникнути зараження COVID-19 пацієнтам із ГЛЛ або тим, хто недавно пройшов терапію чи продовжує терапію на певний момент, наполегливо рекомендується за можливості працювати віддалено, дотримуватися домашньої ізоляції та виконати тест на SARS-CoV-2, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я.

З метою запобігання поширенню SARS-CoV-2 у гематологічних клініках кількість консультації слід зменшити до життєво необхідного мінімуму. Оскільки пацієнти з ГЛЛ є імунокомпрометованими, вони повинні своєчасно проходити вакцинацію, зокрема проти *Streptococcus pneumoniae* (Rubin L.G. et al., 2013). Як у разі грипу, так і в разі COVID-19, вірусні інфекції можуть ускладнюва-

тися вторинними бактеріальними інфекціями. Тому необхідні подальші клінічні випробування ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*.

Висновки

Пандемія COVID-19 призведе до численних жертв. Пацієнти із ГЛЛ схильні до підвищеного ризику розвитку тяжких ускладнень із кількох причин. Оскільки деякі симптоми COVID-19 і ГЛЛ можуть бути подібні, лікарі повинні враховувати можливість розвитку рецидиву захворювання. Інтенсивна хімотерапія і трансплантація можуть бути скасовані відповідно до рекомендацій трансплантаційних товариств або внаслідок браку медичних ресурсів. У цьому разі можливо застосувати цільову терапію. Однак лікарі повинні враховувати взаємодію таргетних препаратів з іншими лікарськими засобами, такими як антибіотики та протівірусні препарати, адже вони впливають на тривалість інтервалу Q–T і фармакокінетику цільової терапії. Наведені фактори повинні бути враховані при лікуванні всіх пацієнтів з ГЛЛ з метою підбору оптимальної терапії та пом'якшення можливих наслідків пандемії.

Список використаної літератури

- Ades L., Thomas X., Bresler A.G. et al. (2018) 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*, p. 2033–2039.
- Buckley S.A., Wood B.L., Othus M. et al. (2017) Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis *Haematologica*, p. 865–873.
- Burke P.J., Braine H.G., Rathbun H.K. et al. (1976) The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia *Johns Hopkins Med. J.*, p. 1–12.
- Chang L., Yan Y., Wang L. (2020) Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety *Transfus. Med. Rev.*
- D'Antiga L. (2020) Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.*
- Dholaria B. (2020) Savani How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br. J. Haematol.*
- Dohner H., Estey E., Grimwade D. et al. (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel *Blood*, p. 424–447.
- EBMT (2020) Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations. Mar. 16.
- Gavillet M., Klappert J.C., Spertini O. et al. (2020) Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leukemia Research*, Volume 92, May, 106353 (<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353>).
- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. et al. (2012) Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes *Blood*, p. 2454–2465.
- Gruber F., Mustjoki S., Porkka K. (2009) Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia *Br. J. Haematol.*, p. 581–597.
- Huguet F., Chevret S., Leguay T. et al. (2018) Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial *J. Clin. Oncol.*, p. 2514–2523.
- Liang W., W. Guan, Chen G.R. et al. (2020) Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, p. 335–337.
- Lo-Coco F., Avisati G., Vignetti M. et al. (2013) Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia *N. Engl. J. Med.*, p. 111–121.
- Prestes D.P., Arbona E., Nevett-Fernandez A. et al. (2017) Dasatinib use and risk of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic-cell transplantation *Clin. Infect. Dis.*, p. 510–513.
- Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. (2013) IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host *Clin. Infect. Dis.*, p. e4s4–100.
- Schiffer C.A., Bohlke K., Delaney M. et al. (2018) Platelet transfusion for patients with Cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update *J. Clin. Oncol.*, p. 283–299.
- Stein E.M., DiNardo C.D., Pollyea D.A. et al. (2017) Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, p. 722–731.
- Stone R.M., Larson R.A., Dohner H. (2017) Midostaurin in FLT3-mutated acute myeloid leukemia *N. Engl. J. Med.*, p. 1903.

Анна Хиць