

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом

Novel Coronavirus Infection COVID-19 in Hairy Cell Leukemia Patients

Л.В. Пластинина¹, Л.С. Аль-Ради¹, Т.Н. Моисеева¹,
И.Э. Костина¹, Ю.А. Чабаяева¹, Е.А. Барях²,
Е.И. Желнова², Т.А. Туполева¹

LV Plastinina¹, LS Al-Radi¹, TN Moiseeva¹,
IE Kostina¹, YuA Chabaeva¹, EA Baryakh², EI Zhelnova²,
TA Tupoleva¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная,
д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

² City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul.,
Moscow, Russian Federation, 123182

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Анализ особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ); оценка гуморального иммунного ответа у больных ВКЛ, перенесших COVID-19 и/или вакцинированных против SARS-CoV-2.

Aim. To analyze the characteristics of novel coronavirus infection COVID-19 in hairy cell leukemia (HCL) patients and to assess humoral immune response in those of them who had COVID-19 and/or were vaccinated against SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 118 пациентов с ВКЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с марта 2020 г. по октябрь 2021 г. В указанные сроки новую коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 99 из 118 больных; 17 из 99 заболевших COVID-19 были вакцинированы против SARS-CoV-2 (3 — до заражения COVID-19, 14 — после него). Остальным 19 больным ВКЛ, не переболевшим COVID-19, проведена вакцинация против SARS-CoV-2 с января по октябрь 2021 г. Ко времени диагностики ВКЛ больные были в возрасте 23–74 года (медиана 47 лет), а ко времени диагностики COVID-19 — в возрасте 25–82 года (медиана 55 лет). Мужчин было 63, женщин — 36.

Materials & Methods. This paper documents the retrospective analysis of the data from 118 HCL patients followed-up at the National Research Center for Hematology from March 2020 to October 2021. Within this period, 99 out of 118 patients had novel coronavirus infection COVID-19; 17 out of 99 COVID-19 patients were vaccinated against SARS-CoV-2 (3 of them prior to being infected and 14 of them after that). The rest of 19 HCL patients without COVID-19 were vaccinated against SARS-CoV-2 during the period from January to October 2021. By the time of HCL diagnosis, the patients were aged 23–74 years (median 47 years), whereas by the time of COVID-19 diagnosis, the age range was 25–82 years (median 55 years). There were 63 men and 36 women.

Результаты. Тяжелая степень поражения легких, соответствующая критериям КТ 3–4, диагностирована у 22 (22 %) пациентов и чаще (55 %) встречалась у больных до начала лечения ВКЛ в развернутой фазе. У больных, получавших лечение по поводу ВКЛ в развернутой фазе или находившихся в состоянии ремиссии, частота тяжелого поражения легких (КТ 3–4) составила 17 % в каждой группе. Лечение по поводу COVID-19 в специализированном стационаре проводилось у 49 (49 %) пациентов. Летальность в общей группе составила 6 % ($n = 6$) и различалась у пациентов с ремиссией ($n = 2$) и развернутой фазой ВКЛ ($n = 4$). Пациенты, получавшие моноклональные анти-CD20-антитела менее 12 мес. до развития COVID-19, в 42 % ($n = 5$) случаев оказались серонегативными в сравнении с 5 % ($n = 1$) больных со сроком указанной терапии более 12 мес. до диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Results. Severe CT 3–4 lung lesions were diagnosed in 22 (22 %) patients and detected more often (55 %) prior to therapy for advanced-stage HCL. In patients on therapy for advanced-stage HCL and those in remission, the rate of severe lung lesions (CT 3–4) was 17 % in each group. COVID-19 therapy was administered to 49 (49 %) patients in a special hospital. Mortality in the total cohort was 6 % ($n = 6$) and differed in patients with advanced-stage HCL ($n = 4$) and those in remission ($n = 2$). The patients who received anti-CD20 monoclonal antibodies for < 12 months prior to COVID-19 infection, in 42 % ($n = 5$) of cases showed seronegativity vs. 5 % ($n = 1$) of patients who received the same therapy > 12 months before COVID-19 was diagnosed.

Заключение. Наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечалось у пациентов с развернутой фазой ВКЛ без про-

Conclusion. The most severe COVID-19 was observed in chemotherapy-free patients with advanced-stage HCL compared to patients on therapy or in HCL remission. When anti-CD20 monoclonal antibodies were administered

тивоопухолевого лечения в сравнении с больными, получавшими терапию либо находившимися в состоянии ремиссии ВКЛ. При сроке применения моноклональных анти-CD20-антител менее 12 мес. до диагностики COVID-19 количество больных с отрицательным иммунным ответом по IgG к SARS-CoV-2 увеличилось в 15 раз. Летальность при новой коронавирусной инфекции COVID-19 различалась на разных этапах течения ВКЛ (при ремиссии, развернутой фазе).

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз, новая коронавирусная инфекция COVID-19, гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2.

Получено: 20 июля 2023 г.

Принято в печать: 2 декабря 2023 г.

Для переписки: Любовь Васильевна Пластинина, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(925)207-61-49; e-mail: dr.plastinina@yandex.ru

Для цитирования: Пластинина Л.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):50–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-50-58

for < 12 months prior to COVID-19 diagnosis, the number of patients with negative anti-SARS-CoV-2-IgG immune response increased 15-fold. Mortality in novel coronavirus infection COVID-19 differed at various HCL stages (in remission and at advanced stage).

Keywords: hairy cell leukemia, novel coronavirus infection COVID-19, anti-SARS-CoV-2 humoral immune response.

Received: July 20, 2023

Accepted: December 2, 2023

For correspondence: Lyubov Vasilevna Plastinina, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(925)207-61-49; e-mail: dr.plastinina@yandex.ru

For citation: Plastinina LV, Al-Radi LS, Moiseeva TN, et al. Novel Coronavirus Infection COVID-19 in Hairy Cell Leukemia Patients. Clinical oncohematology. 2024;17(1):50–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-50-58

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемая новым РНК-содержащим коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus), оказала серьезное влияние на мировое здравоохранение и клиническую практику за счет осложнения течения сопутствующих опухолевых заболеваний. Больные со злокачественными новообразованиями, особенно гематологическими, подвергаются более высокому риску тяжелого течения вирусной инфекции [1, 2]. У пациентов с опухолевыми заболеваниями в 2 раза выше вероятность заражения COVID-19 с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома [3]. Отмечается высокая частота тяжелого течения инфекции и смертности в сравнении с пациентами без опухолевых заболеваний [4]. При этом тяжелое течение инфекции может быть связано с самой злокачественной опухолью (внутренняя иммуносупрессия), иммуносупрессией после противоопухолевого лечения или с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др. [5, 6].

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — это редкое В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, возникающее у лиц преимущественно старшей возрастной группы. ВКЛ проявляется обычно панцитопенией, спленомегалией, наличием лейкозных клеток в крови и костном мозге, мутации V600E в гене *BRAF*. ВКЛ составляет около 2 % всех лимфоидных лейкозов [7]. Стандартные опции лечения классической формы ВКЛ приводят к высокой

частоте ремиссий и длительной продолжительности жизни, не отличающейся от общепопуляционной [8, 9]. Вместе с тем само наличие лимфатической злокачественной опухоли, а также стандартные методы лечения связаны с глубокой и длительной иммуносупрессией, что может приводить к повышенной восприимчивости к инфекциям в целом и риску тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [10].

К настоящему времени в литературе опубликовано небольшое число работ о тяжести течения SARS-CoV-2 у пациентов с ВКЛ. Опыт ведения пациентов с COVID-19 и ВКЛ ограничивается лишь описанием единичных клинических наблюдений [11, 12] или выборкой только госпитализированных пациентов [13].

В настоящем исследовании суммированы данные по тяжести течения и исходам после COVID-19 у пациентов с ВКЛ. Кроме того, оценивался гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19 и/или вакцинации, а также с учетом использования моноклональных анти-CD20-антител при терапии ВКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное исследование включено 118 пациентов с ВКЛ, которые перенесли COVID-19 и/или вакцинированы против SARS-CoV-2. COVID-19 перенесли 99 пациентов (из них 17 пациентов вакцинированы, большинство после перенесенной инфекции). Вакцинированы против SARS-CoV-2 и не болели COVID-19 ко времени анализа 19 пациентов с ВКЛ. Диагностика, лечение ВКЛ и амбулаторное

наблюдение за пациентами осуществлялись в клинико-диагностическом отделении гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При необходимости госпитализации по поводу COVID-19 пациенты направлялись в ГКБ № 52 г. Москвы или в специализированные стационары по месту жительства.

Диагностика ВКЛ

Диагноз ВКЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017 г. по результатам морфологического исследования костного мозга, иммунофенотипического исследования крови и костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии с антителами к CD19, CD10, CD20, CD22, CD5, CD23, CD11c, CD103, CD25, CD200, κ, λ. Определение мутации V600E в гене *BRAF* выполнялось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагностика COVID-19

Диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19 с марта 2020 г. по октябрь 2021 г. проводилась по месту пребывания больных в разных регионах РФ. Инфекция подтверждалась обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и/или наличием антител класса IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Кроме того, учитывалась КТ-картина, характерная для вирусной пневмонии. ПЦР-тесты и исследование на различные классы иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 проводились с использованием диагностических наборов, сертифицированных Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Информация о течении COVID-19 получена со слов пациентов, а также из выписных эпикризов. Как тяжелое течение COVID-19 мы расценивали наблюдения с поражением легких тяжелой степени по результатам КТ органов грудной клетки (КТ 3–4).

Оценка степени поражения легочной ткани при COVID-19 проводилась с использованием адаптированной эмпирической визуальной шкалы согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» МЗ РФ [14]:

- отсутствие характерных проявлений (КТ 0);
- минимальные объем/распространенность (< 25 % объема легких, КТ 1);
- средние объем/распространенность (25–50 % объема легких, КТ 2);
- значительные объем/распространенность (50–75 % объема легких, КТ 3);
- субтотальные объем/распространенность (> 75 % объема легких, КТ 4).

Вакцинация против SARS-CoV-2

Вакцинация против SARS-CoV-2 проведена 36 больным ВКЛ. Из них часть пациентов ($n = 17$) перенесли COVID-19 до ($n = 14$) или после ($n = 3$) вакцинации. У 89 % пациентов использовалась комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак».

Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 оценивался на основании данных об антителах (SARS-CoV-2-IgG) крови методом ИФА у 91 (77 %) пациента.

Характеристика пациентов, перенесших COVID-19

В период с марта 2020 г. по октябрь 2021 г. у 99 пациентов с ВКЛ была диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19. Медиана возраста больных ко времени диагностики ВКЛ составила 47 лет (диапазон 23–74 года), а ко времени диагностики COVID-19 — 55 лет (диапазон 25–82 года). Мужчин было 63, женщин — 36. У 34 из 99 пациентов с ВКЛ, заболевших COVID-19, сопутствующих заболеваний не было. У 65 лиц с сопутствующими заболеваниями наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (38 %). Активными курильщиками на момент диагностики COVID-19 были 8 % больных, в то время как 60 % никогда не курили, 26 % курили ранее, до заболевания вирусной инфекцией.

Наиболее частыми симптомами COVID-19 были лихорадка выше 38 °С и кашель у 60 и 58 % больных соответственно. Тяжелых, угрожающих жизни осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, острое почечное повреждение, после перенесенной новой коронавирусной инфекции не наблюдалось.

Абсолютное число нейтрофилов в крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$ ко времени диагностики COVID-19 зарегистрировано у 16 % (16/99) пациентов, преимущественно ($n = 15$) в развернутой фазе ВКЛ (дебют или рецидив заболевания). У 1 пациентки наблюдалась отсроченная миелотоксическая нейтропения после цикла химиотерапии кладрибином.

Анализы на SARS-CoV-2 методом ПЦР по материалу из носо- или ротоглотки оказались положительными у 77 % (76/99) больных. У пациентов с отрицательными результатами анализов на SARS-CoV-2 методом ПЦР, а также у тех, кому это исследование не проводилось, впоследствии в крови выявлялись антитела класса IgM и/или IgG к SARS-CoV-2. Таким образом, диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставлен на основании только данных о IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 у 12 % пациентов; на основании данных об антителах в крови в сочетании с результатами КТ, характерными для вирусной пневмонии, — у 8 %; только на основании данных КТ — у 3 %.

КТ органов грудной клетки выполнялась у 70 % (70/99) пациентов. Показатель КТ 3–4 определялся у 22 % (22/99) больных. Дыхательная недостаточность (ДН) отмечалась у 35 % (35/99) пациентов, в т. ч. ДН 3–4 — у 9 % (9/99).

Стационарное лечение по поводу COVID-19 получали 49 % ($n = 49$) пациентов, амбулаторное — 51 % ($n = 50$). Антибактериальные препараты назначались 78 % ($n = 77$) больных. Гидроксихлорохин, глюкокортикостероиды и антицитотоксические препараты (тоцилизумаб/олокизумаб/левилимаб) использовались только в условиях стационара у 14 (7/49), 82 (40/49) и 41 % (20/49) больных соответственно. 4 (8 %) пациентам вводилась плазма реконвалесцентов COVID-19. Кислородная поддержка в условиях стационара потребовалась 67 % (33/49) больных. Искусственная вентиляция легких и терапия вазопрессорными средствами проводились 6 (6 %) пациентам — без эффекта.

Характеристика пациентов суммирована в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с волосатоклеточным лейкозом, перенесших COVID-19 ($n = 99$)

Показатель	Число пациентов, n (%)	Показатель	Число пациентов, n (%)
Общие данные		Лечение	
Медиана (диапазон) возраста ко времени диагностики ВКЛ, лет	47 (23–74)	Стационарное	49 (49 %)
Возраст ко времени диагностики COVID-19, лет		Амбулаторное	50 (51 %)
Медиана (диапазон)	55 (25–82)	Лекарственная терапия	
≥ 65	20 (20 %)	В общей группе:	99 (100 %)
≥ 75	6 (6 %)	● Антибактериальные препараты	77 (78 %)
Пол		В группе стационарных больных:	49 (49 %)
Мужчины	63 (64 %)	● Гидроксихлорохин	7 (14 %)
Женщины	36 (36 %)	● Антицитотоксические препараты (тоцилизумаб/олокизумаб/левилимаб)	20 (41 %)
Сопутствующая патология		● Глюкокортикостероиды	40 (82 %)
● Гипертоническая болезнь	38 (38 %)	● Плазма реконвалесцентов COVID-19	4 (8 %)
● Заболевания желудочно-кишечного тракта	17 (17 %)	● Вазопрессоры	6 (12 %)
● Заболевания сердечно-сосудистой системы	15 (15 %)	● Кислородная поддержка	33 (67 %)
● Сахарный диабет	10 (10 %)	● ИВЛ	6 (12 %)
● Заболевания почек	9 (9 %)	Статус ВКЛ ко времени диагностики COVID-19	
● Подагра	8 (8 %)	Ремиссия ВКЛ:	69 (70 %)
● Солидные злокачественные опухоли (в ремиссии)	8 (8 %)	● 1-я	49 (49 %)
● Хронические вирусные гепатиты	5 (5 %)	● 2-я	15 (15 %)
● Гематологические злокачественные опухоли (кроме ВКЛ)	3 (3 %)	● 3-я	4 (4 %)
● Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 (3 %)	● 4-я	1 (1 %)
● Заболевания дыхательной системы	4 (4 %)	Развернутая фаза ВКЛ (дебют + рецидив):	30 (30 %)
● Нет данных	1 (1 %)	● COVID-19 развился до лечения ВКЛ	18 (18 %)
Табакокурение		● COVID-19 развился в период лечения ВКЛ	12 (12 %)
Никогда не курили	59 (60 %)	ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз; ДН — дыхательная недостаточность; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция.	
Курили ранее	26 (26 %)	Статистический анализ	
Курили ко времени диагностики COVID-19	8 (8 %)	Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2x2), в качестве меры связи — отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). При расчете общей выживаемости продолжительность жизни определяли от времени появления первых симптомов COVID-19 до смерти, связанной с COVID-19, или даты последнего контакта с пациентом. Показатели выживаемости оценивали методом Каплана—Мейера. Логранговый тест использовался для оценки статистических различий между группами. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения пакета SAS. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.	
Нет данных	6 (6 %)	РЕЗУЛЬТАТЫ	
Симптомы COVID-19		Тяжесть течения COVID-19 в различных фазах ВКЛ	
Лихорадка выше 38 °С	59 (60 %)	Ко времени диагностики COVID-19 70 % ($n = 69$) пациентов находились в состоянии ремиссии, в т. ч. в первой ремиссии было 49,5 % ($n = 49$) больных, во	
Кашель	57 (58 %)		
Миалгия/артралгия	29 (29 %)		
Ринит	26 (26 %)		
Одышка	22 (22 %)		
Головная боль	18 (18 %)		
Боль в горле	18 (18 %)		
Отсутствие симптомов	2 (2 %)		
Лабораторные и инструментальные данные			
Абсолютное число нейтрофилов на момент диагностики COVID-19 $< 1 \times 10^9/\text{л}$	16 (16 %)		
Определение SARS-CoV-2 методом ПЦР по материалу из носо-/ротоглотки			
Обнаружен	76 (77 %)		
Не обнаружен	13 (13 %)		
Нет данных	10 (10 %)		
Результат КТ органов грудной клетки			
КТ 0	8 (8 %)		
КТ 1–2	40 (40 %)		
КТ 3–4	22 (22 %)		
Не выполняли	29 (29 %)		
Дыхательная недостаточность			
Не было	64 (65 %)		
ДН 1–2	26 (26 %)		
ДН 3–4	9 (9 %)		

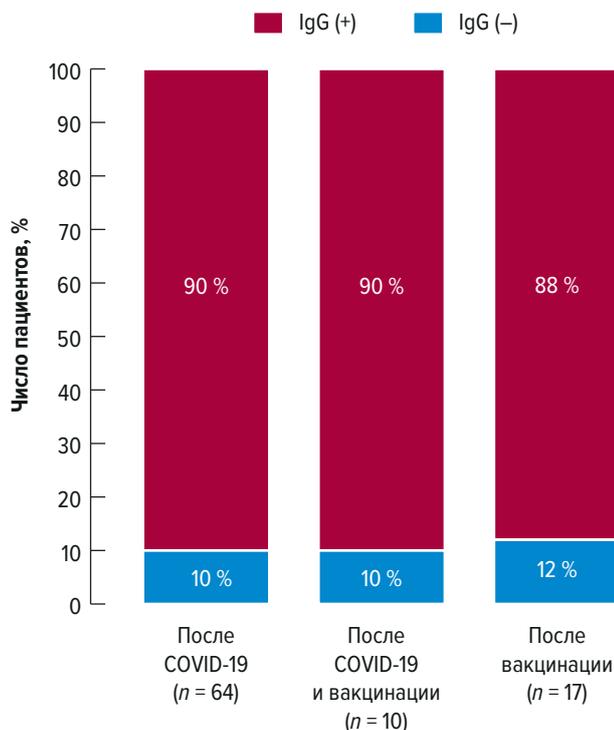


Рис. 1. Антитела класса IgG к SARS-CoV-2 после перенесенной инфекции COVID-19 и/или вакцинации у пациентов с волосатоклеточным лейкозом

Fig. 1. Anti-SARS-CoV-2-IgG after COVID-19 and/or vaccination in hairy cell leukemia patients

второй и последующих ремиссиях — 20 % ($n = 20$; 15 больных во второй ремиссии, 4 — в третьей, 1 — в четвертой). Длительность ремиссий ко времени диагностики новой коронавирусной инфекции составляла от 1 мес. до 16,8 года (медиана 4,6 года) у пациентов с первой ремиссией ВКЛ и от 2 мес. до 10,7 года (медиана 2,4 года) — со второй и последующими ремиссиями.

У 30 % ($n = 30$) больных COVID-19 был диагностирован в развернутой фазе ВКЛ (22 больных первичные, 8 — с рецидивами). У 18 % больных в развернутой фазе COVID-19 диагностирован до начала специального лечения ВКЛ, у 12 % — в период лечения ВКЛ (см. табл. 1). Более тяжело инфекцию COVID-19 перенесли пациенты в развернутой фазе ВКЛ в сравнении с больными, у которых достигнута ремиссия.

Лечение ВКЛ до и в период инфекции COVID-19

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 была диагностирована в развернутой фазе ВКЛ у 30 % ($n = 30$) больных. В группе с рецидивами ВКЛ лечение начато одновременно с терапией по поводу COVID-19 у 4 пациентов: 1 из них получал интерферон- α , 2 других — вемурафениб внутрь 240 мг/сут 44 дня и 480 мг/сут 30 дней (новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекала в тяжелой форме с развитием септических осложнений, достигнут эффект как в отношении ВКЛ, так и вирусной инфекции); у 4-й пациентки терапия вемурафенибом, начатая в условиях реанимационного отделения, завершилась летальным исходом через несколько дней после начала лечения ВКЛ.

У 14 пациентов диагноз ВКЛ поставлен после купирования инфекции COVID-19. После излечения от инфекции COVID-19 пациентам с ВКЛ проводилась терапия интерфероном- α или вемурафенибом с последующим курсом кладрибина.

У 7 пациентов инфекция COVID-19 диагностирована в период лечения ВКЛ интерфероном- α ($n = 7$), у 2 — в период проведения или сразу после терапии кладрибином; 2 больных получали вемурафениб, 1 — моксетумомаб.

При сравнении тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов в развернутой фазе ВКЛ, получавших противоопухолевое лечение или без него, следует отметить большую частоту наблюдений с тяжелым течением COVID-19 в группе без терапии ВКЛ. Так, КТ 3–4 наблюдалась у 55 % (10/18) больных, которым не проводилась терапия ВКЛ, против 17 % (2/12) пациентов, получавших противоопухолевое лечение ($p = 0,06$). Соответственно ДН 3–4 чаще развивалась у пациентов без терапии ВКЛ — 28 (5/18) vs 17 % (2/12) в сравнении с больными, получавшими ее ($p = 0,67$).

Тяжесть течения COVID-19 в группах с предшествующим лечением ритуксимабом по поводу ВКЛ и без такового

Ритуксимаб до диагностики COVID-19 получали 36 (36 %) из 99 пациентов с ВКЛ в срок от 9 дней до 9 лет (медиана 19 мес.) до развития инфекции.

Мы сравнили тяжесть течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от давности применения ритуксимаба: в период менее 12 мес. до появления инфекции COVID-19 и более 12 мес. Ритуксимаб в срок от 9 дней до 7 мес. до появления инфекции COVID-19 получали 13 больных ВКЛ, в срок от 12 мес. до 7,6 года — 23. При применении ритуксимаба в течение менее 1 года до COVID-19 почти в 2 раза чаще наблюдалось развитие тяжелой пневмонии (КТ 3–4 и ДН 3–4), хотя различие оказалось статистически незначимым ($p = 0,42$).

Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2

Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 был оценен у 91 (77 %) из 118 пациентов с ВКЛ, из которых 64 (70 %) перенесли COVID-19 и не вакцинировались, 10 (11 %) перенесли COVID-19 до или после вакцинации, 17 (19 %) были вакцинированы и не болели COVID-19 ко времени анализа.

У 90 % (58/64) пациентов, которые перенесли COVID-19 и не вакцинировались, выявлялись IgG-антитела к SARS-CoV-2 (максимальный интервал от времени диагностики инфекции до положительного результата исследования на антитела составил 17 мес., медиана серопозитивного ответа — 5 мес.). Сероконверсию имели также 90 % (9/10) пациентов, перенесших COVID-19 до или после вакцинации. В группе вакцинированных пациентов, не болевших COVID-19, у 88 % (15/17) также определялись антитела к SARS-CoV-2. Результаты исследования представлены на рис. 1.

Ритуксимаб в рамках лечения ВКЛ до COVID-19 или вакцинации получали 36 % ($n = 43$) пациентов. Иммунный ответ в данной группе оценен у 34 больных.

У 28 (82 %) из них получены серопозитивные результаты. Срок введения ритуксимаба до диагностики инфекции COVID-19 или вакцинации составлял от 9 дней до 12,2 года (медиана 20 мес.).

Пациенты, получавшие ритуксимаб менее 12 мес. до развития COVID-19 или вакцинированные, в 42 % случаев (5/12) оказались серонегативными по сравнению с 5 % (1/22) пациентов, которые получали это препарат более 12 мес. до заболевания или вакцинации. Таким образом, серонегативные ответы на SARS-CoV-2 встречались в 8 раз чаще в группе пациентов, которым проводилась терапия ритуксимабом менее 12 мес. до развития COVID-19 или вакцинации (ОШ 15,0; 95% ДИ 1,5–51,3; $p < 0,0136$).

Летальность

Общая летальность составила 6 % (6/99). 4 пациента умерли в развернутой фазе ($n = 2$) или при рецидиве ВКЛ ($n = 2$). Из них 3 пациента умерли в глубокой нейтропении с развитием сепсиса, полиорганной недостаточности, четвертый — на фоне прогрессирующей ДН и тяжелых сопутствующих заболеваний (таких, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, подагра). Летальность у больных с ремиссией ВКЛ составила 2,9 % (2/69). 1 пациентка находилась в частичной ремиссии после курса химиотерапии кладрибином в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. Смерть наступила на фоне острой ДН, предположительно в связи с тромбозом легочной артерии (аутопсии не было). Второй пациент с ремиссией ВКЛ умер на фоне прогрессирующей ДН, обусловленной пневмонией.

Летальность у госпитализированных по поводу COVID-19 больных с ВКЛ составила 12 % (6/49). Медиана наблюдения за пациентами ко времени анализа равна 6 мес. (диапазон 1–18 мес.). Общая выживаемость на срок 30 дней составила 97 и 87 % соответственно в группах пациентов с ремиссией ($n = 69$) и в развернутой фазе ВКЛ ($n = 30$) (ОШ 5,15; 95% ДИ 0,88–29,86; $p = 0,04$) (рис. 2). Таким образом, летальность различалась у пациентов с ремиссией и развернутой фазой ВКЛ и составила 3 и 13 % соответственно. Риск смерти в развернутой фазе ВКЛ при COVID-19 был в 4 раза выше, чем у пациентов с ремиссией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 создала серьезную угрозу для здоровья и жизни людей, особенно у лиц с сопутствующими онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. В ранних публикациях из Китая показано, что пациенты со злокачественными новообразованиями имеют более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [15] и высокую летальность (39 vs 8 % у пациентов без сопутствующего опухолевого заболевания) [16]. У лиц с гематологическими злокачественными опухолями отмечается более тяжелое течение COVID-19. Это связано с высокой частотой тяжелых критических состояний, более частой госпитализацией с пребыванием в палате интенсивной терапии, а также случаями с летальным исходом (13,8 vs 6,8 % по сравнению с пациентами без сопутствующих

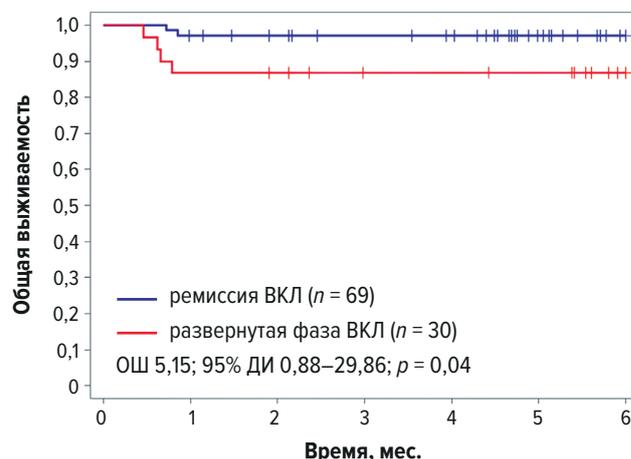


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ремиссией и развернутой фазой волосатоклеточного лейкоза после перенесенной инфекции COVID-19

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз; ОШ — отношение шансов.

Fig. 2. Overall survival of hairy cell leukemia patients in remission and with advanced stage after COVID-19 infection

95% ДИ — 95% confidence interval; ВКЛ — hairy cell leukemia; ОШ — odds ratio.

онкогематологических заболеваний) [1, 17, 18]. Вирусная инфекция осложняет проведение адекватного лечения основного заболевания. Наличие самого опухолевого заболевания может, в свою очередь, осложнять течение инфекционного процесса, особенно на фоне гранулоцитопении. Создается замкнутый круг, разорвать который необходимо с использованием комплексной лечебной стратегии, обеспечивающей воздействие, с одной стороны, на инфекционный процесс, а с другой — на онкогематологическое заболевание. При этом следует максимально избегать миело- и иммуносупрессивного действия противоопухолевых препаратов.

Одной из наиболее значимых и важных клинических проблем у пациентов с ВКЛ является развитие тяжелых, угрожающих жизни инфекций. Риск инфекционных осложнений на начальном этапе лечения ВКЛ составляет 30–50 % [19]. До развития эффективной терапии смертность от инфекций у пациентов с ВКЛ достигала 61 % [20]. Пациенты с ВКЛ в развернутой фазе наиболее подвержены инфекциям с тяжелым течением в связи с гранулоцитопенией и моноцитопенией. Кроме того, лечение, включающее химиотерапию и спленэктомию, дополнительно ослабляет иммунную систему. Усугубляет ситуацию и то, что ко времени диагностики ВКЛ у 39 % пациентов может наблюдаться глубокая нейтропения с абсолютным количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [21] и сопутствующий инфекционный процесс, который так же, как и опухоль, требует немедленного начала лечения. До 30 % пациентов с впервые диагностированным ВКЛ могут иметь активный инфекционный процесс [22]. В дополнение к нейтропении у пациентов с ВКЛ наблюдается моноцитопения, уменьшение количества дендритных и NK-клеток [23]. Какой из факторов играет наибольшую роль в повышенной восприимчивости к инфекциям, неизвестно. Однако установлено, что инфекционный риск снижается по

мере достижения контроля над опухолевым заболеванием.

В исследуемой нами группе с ВКЛ и COVID-19 абсолютная нейтропения ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) на момент диагностики COVID-19 встречалась у 16 % пациентов преимущественно в развернутой фазе ВКЛ. В 22 % случаев имелось поражение легких тяжелой степени по данным КТ, т. е. у каждого пятого больного. У 41 % пациентов отмечалась нейтропения тяжелой степени, у 9 % — ДН 3–4. Пневмонии разной степени тяжести (КТ 1–4) развивались у 56,5 % больных с ремиссией ВКЛ и у 77 % — в развернутой фазе болезни. Более тяжелое поражение легких (КТ 3–4) наблюдалось чаще у пациентов в развернутой фазе ВКЛ — 40,0 vs 14,5 % у больных с ремиссией ВКЛ, ДН 3–4 — у 23 vs 3 % пациентов соответственно.

Пациенты в развернутой фазе ВКЛ, у которых COVID-19 диагностирован до начала противоопухолевого лечения, имели более тяжелое течение вирусной инфекции по числу наблюдений с КТ 3–4 и ДН 3–4 в сравнении с больными, инфицированными на фоне терапии ВКЛ (преимущественно интерфероном- α). При этом число больных с абсолютной нейтропенией было практически одинаковым в обеих группах. На этом основании можно предположить, что тяжелое течение инфекции у больных без лечения ВКЛ может быть обусловлено факторами, связанными с иммуносупрессивной активностью самой опухоли. В этой связи мы полагаем, что при развернутой фазе ВКЛ не следует откладывать начало лечения лейкоза независимо от наличия или отсутствия инфекции. Терапия по поводу инфекции должна проводиться параллельно с лечением ВКЛ. Пациентам с умеренной цитопенией при отсутствии признаков инфекции можно назначать интерферон- α с последующей терапией аналогами пуринов. Предпочтение при выборе противоопухолевых препаратов в случае с параллельно протекающим активным инфекционным процессом или при глубокой нейтропении следует отдавать лекарственным средствам, вызывающим минимальные миело- и иммуносупрессивные эффекты, таким как ингибиторы BRAF-киназы, при ВКЛ с мутацией V600E в гене *BRAF* [24]. Так, использование вемурафениба приводит к скорому восстановлению гранулоцитов, что способствует усилению контроля над инфекционным процессом [25]. Ремиссии ВКЛ при монотерапии вемурафенибом менее продолжительные, чем при использовании аналогов пурина (кладрибин, пентостатин) [26, 27]. По этой причине после стабилизации состояния пациента, купирования инфекции следует проводить стандартный курс с использованием аналогов пурина (кладрибин, пентостатин) или добавлением ритуксимаба к вемурафенибу.

Применение интерферона- α также способствует достижению ремиссий ВКЛ без усугубления гранулоцитопении [28]. Однако время до достижения ремиссии может занимать около нескольких месяцев, в течение которых у пациента сохраняется риск развития инфекций. Лечение ВКЛ в дебюте заболевания при уже диагностированном COVID-19 начато у 3 пациентов, из которых у 2 терапия вемурафенибом на фоне тяжелого течения инфекции позволила справиться с

опухолевым агранулоцитозом, что, возможно, также способствовало излечению от COVID-19.

Использование кладрибина в качестве первого этапа терапии ВКЛ, как правило, осложняется пролонгированной гранулоцитопенией вследствие быстрой санации костного мозга от лейкозных клеток, но медленным восстановлением нормальных ростков кроветворения, что увеличивает риск фатального течения любого инфекционного процесса. Комбинация кладрибина с ритуксимабом снижает частоту МОБ-положительных ремиссий по сравнению с монотерапией кладрибином в первой линии [29]. Однако ритуксимаб имеет дополнительный иммуносупрессивный эффект и чаще применяется при рецидивах ВКЛ.

Учитывая иммуносупрессивный потенциал ритуксимаба и его способность уменьшать эффективность иммунизации, необходимо тщательно взвешивать риск и пользу от использования данного препарата. В настоящем исследовании из 99 пациентов с ВКЛ, перенесших COVID-19, терапию ритуксимабом до возникновения симптомов COVID-19 получали 36 %. По тяжести течения новой коронавирусной инфекции группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия предшествующей терапии ритуксимабом статистически значимо не различались, в т. ч. при оценке продолжительности применения ритуксимаба (менее или более 1 года до COVID-19). Представляется целесообразным исследовать антитела к SARS-CoV-2 до начала любой иммуносупрессивной терапии с целью оценить эффективность вакцинации против COVID-19 [30, 31].

Опубликованные исследования показали уменьшение эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов в период или сразу после лечения моноклональными анти-CD20-антителами [32]. Представляется также необходимым проведение вакцинации против SARS-CoV-2 до начала терапии ВКЛ ритуксимабом в целях достижения эффективной иммунизации. При оценке опосредованного ответа на вакцину против COVID-19 (мРНК BNT162b2) у больных хроническим лимфолейкозом оказалось, что ни у одного из 22 пациентов, получавших моноклональные анти-CD20-антитела менее чем за 12 мес. до вакцинации, не зарегистрировано положительного серологического ответа [33]. Мы оценивали гуморальный иммунный ответ у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 или после вакцинации. У 90 и 88 % больных соответственно имел место положительный тест на антитела IgG к SARS-CoV-2. При анализе гуморального иммунитета к COVID-19 у 82 % пациентов, ранее получавших ритуксимаб, выявлены серопозитивные результаты. Однако пациенты, получавшие моноклональные анти-CD20-антитела менее 12 мес. до развития COVID-19/вакцинации, оказались серонегативными в 8 раз чаще по сравнению с группой более 12 мес. до COVID-19/вакцинации. Оптимальное время для проведения вакцинации после лечения ритуксимабом требует дальнейших исследований. В последних международных рекомендациях указывается, что вакцинация пациентов с ВКЛ может быть отложена на срок 6 мес. или более после последнего введения моноклональных анти-CD20-антител [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования большинство пациентов с ВКЛ переносили COVID-19 относительно удовлетворительно. Однако 22 % больных имели тяжелые пневмонии. Наиболее уязвимой группой в отношении тяжести течения инфекции COVID-19 оказались пациенты с развернутой фазой ВКЛ, которым не проводилось противоопухолевого лечения. По мере достижения контроля над ВКЛ больные переносят COVID-19 в более легкой форме. Тяжелое течение COVID-19 чаще наблюдалось у пациентов в развернутой фазе ВКЛ, реже — у больных с ремиссией или в развернутой фазе ВКЛ, у которых было начато противоопухолевое лечение на момент диагностики COVID-19. Летальность в общей группе больных составила 6 %, у госпитализированных — 12 %. В исследовании EPICOVIDENA [13] летальность составила 25 % и статистически значимо различалась у пациентов с ремиссией ВКЛ (3 %) и в развернутой фазе (13 %). Риск смерти от COVID-19 у пациентов с развернутой фазой ВКЛ был в 4 раза выше, чем у больных с ремиссией. Таким образом, как и в проведенных ранее исследованиях, статус онкогематологического заболевания имеет важное прогностическое значение [34, 35].

Учитывая повышенный риск смерти у пациентов с COVID-19 на фоне активного злокачественного новообразования, включая прогрессирующие гематологические злокачественные опухоли, не следует необоснованно откладывать противоопухолевое лечение у пациентов с ВКЛ, особенно при наличии показаний к его началу. Опасения потенциальных осложнений, связанных с COVID-19, не должны препятствовать проведению лечения ВКЛ [30]. Целесообразно начинать терапию ВКЛ до того, как гематологические показатели снизятся до критических значений. В таких ситуациях предпочтение отдается препаратам интерферона-α при условии отсутствия активного инфекционного процесса. При выраженной панцитопении и активной инфекции предпочтительна терапия препаратами с минимальным миело- и иммуносупрессивным действием. Это ингибиторы BRAF-киназы при доказанной мутации V600E в гене *BRAF*.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.В. Пластинина.

Сбор и обработка данных: Л.В. Пластинина, Л.С. Аль-Ради.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.В. Пластинина, Л.С. Аль-Ради, Ю.А. Чабаева.

Подготовка рукописи: Л.В. Пластинина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDENA). *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):168. doi: 10.1186/s13045-021-01177-0.
- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881–92. doi: 10.1182/blood.2020008824.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108–10. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
- 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.
- Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1106–20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 226.
- Cross M, Dearden C. Hairy Cell Leukaemia. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(5):42. doi: 10.1007/s11912-020-00911-0.
- Chihara D, Kreitman RJ. Treatment of hairy cell leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(10):1107–17. doi: 10.1080/17474086.2020.1819231.
- Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP, et al. Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. *Eur J Haematol*. 2009;83(3):246–50. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01259.x.
- Bellmann-Weiler R, Burkert F, Schwaiger T, et al. Janus-faced course of COVID-19 infection in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020;105(4):502–4. doi: 10.1111/ejh.13470.
- Kohla S, Ibrahim FA, Aldapt MB, et al. A Rare Case of Hairy Cell Leukemia with Unusual Loss of CD123 Associated with COVID-19 at the Time of Presentation. *Case Rep Oncol*. 2020;13(3):1430–40. doi: 10.1159/000512830.
- Lamure S, Salmanton-Garcia J, Robin-Marieton E, et al. COVID-19 and hairy-cell leukemia: an EPICOVIDENA survey. *Blood Adv*. 2022;6(13):3870–4. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007357.
- «Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 17 (14.12.2022)» (электронный документ). Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438135&ysclid=loin8nb79t343796813>. Ссылка активна на 03.11.2023.
- «Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)”. Version 17 (14.12.2022)» (Internet). Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438135&ysclid=loin8nb79t343796813>. Accessed 03.11.2023. (In Russ)]
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
- 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.
- Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1099–104. doi: 10.1002/jmv.26404.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e737–e745. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
- Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):50–2. doi: 10.3109/10428194.2011.570819.
- Stewart DJ, Bodey GP. Infections in hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). *Cancer*. 1981;47(4):801–5. doi: 10.1002/1097-0142(19810215)47:4<801::aid-cnrc2820470428>3.0.co;2-6.
- Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, et al. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994;13(3–4):307–16. doi: 10.3109/10428199409056295.

22. Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP, et al. Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. *Eur J Haematol.* 2009;83(3):246–50. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01259.x.
23. Dasanu CA, Ichim TE, Alexandrescu DT. Inherent and iatrogenic immune defects in hairy cell leukemia: revisited. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(1):55–64. doi: 10.1517/14740330903427951.
24. Smirnova SY, Al-Radi LS, Moiseeva TN, et al. Inhibitor of BRAF^{V600E} Mutation as a Treatment Option for Hairy Cell Leukemia With Deep Neutropenia and Infectious Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(7):427–30. doi: 10.1016/j.clml.2021.02.005.
25. Shenoi DP, Andritsos LA, Blachly JS, et al. Classic hairy cell leukemia complicated by pancytopenia and severe infection: a report of 3 cases treated with vemurafenib. *Blood Adv.* 2019;3(2):116–8. doi: 10.1182/bloodadvances.2018027466.
26. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol.* 2009;145(6):733–40. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x.
27. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1733–47. doi: 10.1056/NEJMoa1506583.
28. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;82(3):194–200. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x.
29. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1527–38. doi: 10.1200/JCO.19.02250.
30. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood.* 2017;129(5):553–60. doi: 10.1182/blood-2016-01-689422.
31. Kreitman RJ, Arons E. Diagnosis and treatment of hairy cell leukemia as the COVID-19 pandemic continues. *Blood Rev.* 2022;51:100888. doi: 10.1016/j.blre.2021.100888.
32. Liebers N, Speer C, Benning L, et al. Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. *Blood.* 2022;139(1):142–7. doi: 10.1182/blood.2021013445.
33. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;137(23):3165–73. doi: 10.1182/blood.2021011568.
34. Lamure S, Dulery R, Di Blasi R, et al. Determinants of outcome in COVID-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100549. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100549.
35. Dulery R, Lamure S, Delord M, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after COVID-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96(8):934–44. doi: 10.1002/ajh.26209.

