

ОБЗОРЫ

REVIEWS

COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалеева

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

РЕФЕРАТ

Эпидемия COVID-19, разразившаяся в Ухане (Китай), быстро переросла в пандемию. Высокая смертность от этого заболевания ставит его в ряд наиболее опасных вирусных инфекционных болезней настоящего времени. В то время как наибольшему риску летального исхода подвержены лица пожилого возраста, некоторые сопутствующие заболевания, среди которых вполне могут быть и злокачественные опухоли, также существенно ухудшают течение COVID-19. В силу присущего иммунодефицита, усугубляемого иммуносупрессивной противоопухолевой терапией, ведущее место по влиянию на течение COVID-19 занимают онкогематологические заболевания. В обзоре представлены немногочисленные опубликованные сведения о влиянии коронавирусной инфекции на прогноз у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей. Кроме того, обсуждаются возможные меры по снижению у этих больных риска летального исхода.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, онкогематологические заболевания, смертность.

Получено: 13 октября 2020 г.

Принято в печать: 15 февраля 2021 г.

Для переписки: Анатолий Александрович Даниленко, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

Для цитирования: Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):220–4.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-220-224

COVID-19 in Patients with Oncohematological Diseases

AA Danilenko, SV Shakhtarina, NA Falaleeva

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

ABSTRACT

After initially appearing in Wuhan (China), the COVID-19 epidemic rapidly escalated to pandemic level. Due to its high mortality COVID-19 belongs to the group of the most dangerous viral infectious diseases of today. While elderly people are at greatest risk of death, some comorbidities, including also malignant tumors, considerably worsen the course of COVID-19. In view of inherent immunodeficiency exacerbated by immunosuppressive chemotherapy, oncohematological diseases most greatly affect the course of COVID-19. The review presents few published data on coronavirus disease affecting the prognosis of hematopoietic and lymphoid tumors. In addition, the control of mortality risk in these patients is discussed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, hematological diseases, mortality rate.

Received: October 13, 2020

Accepted: February 15, 2021

For correspondence: Anatolii Aleksandrovich Danilenko, MD, PhD, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

For citation: Danilenko AA, Shakhtarina SV, Falaleeva NA. COVID-19 in Patients with Oncohematological Diseases. Clinical oncohematology. 2021;14(2):220–4. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-220-224

ВВЕДЕНИЕ

Со времени начала эпидемии коронавирусного заболевания COVID-19, разразившейся в декабре 2019 г. в

г. Ухане (Китай) и быстро ставшей пандемией, прошло чуть более 1 года. К середине сентября 2020 г. в мире зарегистрировано свыше 36,4 млн случаев заболевания, от которого умерло около 1 млн человек [1]. Отсутствие отчетливой сезонности и более высокая, чем

от гриппа, смертность позволяют относить COVID-19 к особо опасным вирусным заболеваниям настоящего времени. Известно, что риск смерти от COVID-19 выше у пожилых людей и пациентов с рядом других заболеваний, включая злокачественные опухоли. В то время как сведений о влиянии COVID-19 на течение заболевания у больных с солидными опухолями появляется все больше, данных относительно злокачественных опухолей системы крови все еще недостаточно.

ОСНОВНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ COVID-19

Хотя основным синдромом, вызываемый SARS-CoV-2, связан с повреждением легких, появляется все больше данных, свидетельствующих о возможности развития поражения и других органов, в т. ч. гематологической сферы [2]. В некоторых работах показана способность этого вируса вызывать такие гематологические нарушения, как лимфоцитопения, тромбоцитопения, стимулировать повышение тромбоцитарного статуса, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [3].

Лимфоцитопения, встречающаяся более чем у половины больных COVID-19, достигает минимума абсолютных значений в тяжелых случаях заболевания [4]. Снижение затрагивает и субпопуляции Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+. В тяжелых случаях течения заболевания в большей степени страдает субпопуляция Т-лимфоцитов CD8+. Наоборот, повышение уровня Т-клеток CD8+ коррелирует с улучшением прогноза заболевания [5].

Тромбоцитопения также связана с плохим прогнозом. Частота тромбоцитопении при тяжелой форме заболевания может достигать 57,7 % [6]. По данным J. Maquet и соавт., наличие тромбоцитопении у больных COVID-19 связано с повышенным риском необходимости проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, а также летального исхода [7]. В метаанализе G. Lipri и соавт., посвященном изучению влияния тромбоцитопении на прогноз заболевания и охватившем 1799 больных COVID-19, тромбоцитопения ассоциировалась с повышенным риском тяжелой формы коронавирусной инфекции и смерти. При этом границей между тяжелым и неосложненным течением служит снижение уровня тромбоцитов более чем на $30 \times 10^9/\text{л}$ [8].

Грозным осложнением COVID-19 является тромботический синдром. S. Cui и соавт. сообщили о 25%-й частоте тромбоза глубоких вен у больных COVID-19 с поражением легких [9]. По данным F.A. Klok и соавт., сочетание тромбозов глубоких вен и легочных артерий диагностировано у 57 (31 %) из 184 больных с легочной формой COVID-19, при этом частота тромбоза легочной артерии достигала 81 % [10].

Известно, что одним из проявлений злокачественных лимфопролиферативных заболеваний является дефицит как клеточного, так и гуморального иммунитета [11]. Присущий гематологическим опухолям иммунодефицит усугубляется проводимой цитостатической терапией, моноклональными антителами и препаратами таргетного молекулярного

действия. Показано, что у больных, получающих ритуксимаб в сочетании с химиотерапией либо в монорежиме, отмечается замедление формирования антител и более низкая их плотность в ответ на вакцинацию от гриппа А [12]. P.-R. Terasse и соавт. сообщили о 2 случаях летального исхода у больных лимфомами после диагностирования COVID-19 в процессе противоопухолевого лечения с включением ритуксимаба. Один из больных получал ритуксимаб в комбинации с цитостатическими препаратами по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС, другой — в комбинации с ибрутинибом по поводу лимфомы из клеток мантии. Пациенты умерли на 22-й и 26-й дни соответственно со времени установления COVID-19. Мониторинг уровня вирусемии показал постоянный ее рост в процессе лечения COVID-19 [13]. Применяемые в последние годы ингибиторы тирозинкиназ также способны ухудшать иммунный ответ, оказывая негативное влияние на функцию В- и Т-лимфоцитов. Показано, что ингибиторы В-клеточного рецептора (Bcl-2), применяемые для лечения ряда гематологических опухолей, повышают риск развития респираторных инфекций [14]. Помимо противоопухолевых препаратов использование колониестимулирующих факторов также может приводить к усугублению угнетения клеточного и гуморального иммунитета вследствие снижения уровня В-лимфоцитов [15].

Таким образом, присущий опухолям системы крови иммунодефицит, а также иммуносупрессивный эффект противоопухолевой терапии позволяют предполагать существование более высокой восприимчивости к коронавирусу и более тяжелое течение COVID-19 у этой категории пациентов. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что фатальное влияние инфекции SARS-CoV-2 на пациентов с онкогематологическими заболеваниями в процессе противоопухолевого лечения существенно превосходит смертность от COVID-19 у больных с солидными опухолями.

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Одним из первых, кто показал влияние COVID-19 на выживаемость больных с гематологическими опухолями, был Британский проект UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP). С марта по май 2020 г. было зарегистрировано 1044 пациента с опухолевыми заболеваниями. За это время умерло 319 (30,6 %) больных, при этом COVID-19 был признан причиной смерти у 295 (92,5 %) из них. Количество тяжелых форм COVID-19 у больных с опухолями системы крови в целом (лейкозы, лимфомы, множественная миелома) было больше, чем у больных с солидными опухолями, в 1,57 раза, а при лейкозах — в 2,25 раза. После расчетов, скорректированных с учетом пола и возраста, риск смерти в процессе стационарного лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, связанными с COVID-19, превысил таковой у больных с солидными опухолями в 2 раза [16].

Аналогичные результаты были получены K. Yang и соавт. [17]. Авторы проанализировали группу

из 205 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Из них 183 пациента получали лечение по поводу солидных опухолей, 22 — гематологических. Наиболее частыми солидными опухолями были рак молочной железы (20 %), колоректальный рак (14 %), рак легкого (12 %). COVID-19 стал причиной смерти 40 (20 %) из 205 больных. Худший прогноз был у больных с опухолями системы крови: умерло 9 (41 %) из 22 пациентов, в то время как среди больных с солидными опухолями — 31 (17 %) из 183. Коэффициент риска смерти составил 3,28 при 95%-м доверительном интервале (95% ДИ) 1,56–6,91 [17].

В этой связи отмечено, что гематологические больные подвержены наибольшему риску неблагоприятного исхода в случае заражения вирусом SARS-CoV-2.

Специалисты одного из британских госпиталей зарегистрировали в течение периода с 1 марта по 5 мая 2020 г. поступление в клинику 66 больных с гематологическими опухолями в сочетании с COVID-19. Уровень смертности пациентов составил 51,5 %. Частота летальных исходов среди женщин и мужчин была одинаковой (52 и 51 % соответственно). Смертность больных, получавших противоопухолевое лечение в пределах 3 мес. от установления COVID-19, была существенно выше таковой среди тех, у кого интервал между химиотерапией и развитием инфекции SARS-CoV-2 был более 3 мес. (70 и 25 % соответственно) [18].

Y. Wu и соавт. [19] изучили тяжесть заболевания и исход у 14 больных COVID-19, находившихся в процессе лечения опухолей системы крови или закончивших его не ранее 1 мес. до развития COVID-19. Диагноз COVID-19 был подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2. Медиана возраста составила 36,5 года (диапазон 14–68 лет). Гематологические опухоли были представлены острым миелоидным лейкозом ($n = 2$), острым лимфобластным лейкозом ($n = 5$), множественной миеломой ($n = 2$), хроническим лимфоцитарным лейкозом ($n = 2$), фолликулярной лимфомой ($n = 1$) и миелодиспластическим синдромом ($n = 1$). У всех пациентов были существенно выраженные анемия, лейкопения и тромбоцитопения. ДВС-синдром развился у 7 (50 %) пациентов, тяжелые сопутствующие инфекционные процессы — у 10 (71,4 %). Умерло 6 (42,9 %) из 14 больных. Такой уровень смертности существенно выше, чем в обычной популяции больных COVID-19. Медиана возраста умерших пациентов (27 лет) оказалась значительно ниже таковой в обычной популяции больных COVID-19. У 5 умерших больных имела место значительная цитостатическая миелосупрессия, 1 пациент получал лечение циклоспорином по поводу тяжелой реакции «трансплантат против хозяина», развившейся после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [19].

J.M. Sanchez-Pina и соавт. [20] оценили влияние COVID-19 на показатели выживаемости в группе из 39 онкогематологических больных, сравнив ее с выживаемостью 53 больных с COVID-19 в обычной популяции. Среди заболеваний чаще встречались неходжкинские лимфомы (30 %) и множественная миелома (30 %). Смертность пациентов с опухолями системы крови существенно превышала таковую в

контрольной группе (35,9 и 13,2 % соответственно; $p = 0,003$). Самый высокий уровень смертности был зарегистрирован у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом. В наибольшей степени с повышенным риском смерти был связан возраст пациентов старше 70 лет и высокий уровень С-реактивного белка (> 10 мг/дл) [20]. К сожалению, авторы не сообщают о соотношении больных, находившихся в процессе противоопухолевой терапии и вне ее.

Похожие данные получены T.N. Yigenoglu и соавт. [21]. Авторы использовали базу данных Министерства здравоохранения Турции, в которой было зарегистрировано около 189 000 больных COVID-19. Из базы выбраны сведения о 740 больных с неходжкинскими лимфомами (30,1 %), хроническим лимфоцитарным лейкозом (7,3 %), лимфомой Ходжкина (3,6 %), острым лимфобластным лейкозом (2,4 %), волосатоклеточным лейкозом (1,2 %), а также 740 больных без опухолей, подобранных для сравнения по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям. Тяжелое и критическое течение COVID-19 у онкогематологических больных, необходимость в искусственной вентиляции легких встречались гораздо чаще по сравнению с пациентами без опухолей ($p = 0,001$). Смертность составила 13,8 и 6,8 % соответственно. В группе с лимфоидными опухолями наибольшая смертность была у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом — 16,6 % (9 из 54 человек) [21].

W. He и соавт. [22] сравнили заболеваемость COVID-19 и смертность у 128 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и 226 медицинских работников из двух клиник Уханя (Китай). Инфекция SARS-CoV-2 была зарегистрирована у 13 (10 %) больных и 16 (7 %) медицинских сотрудников. В то время как частота инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в обеих группах была одинаковой, течение COVID-19 у больных с опухолями системы крови было более тяжелым, чем у медицинских работников, а смертность составила 62 и 0 % соответственно [22].

Группа британских исследователей из Barts Cancer Centre подвергла анализу 35 больных с гематологическими опухолями, у которых диагностирован COVID-19 в период с 11 марта по 11 мая 2020 г. Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена ПЦР-исследованием мазков со слизистых зева и носа. Медиана возраста пациентов составила 69 лет (диапазон 31–87 лет). Злокачественные лимфо-пролиферативные заболевания были у 16 (46 %) больных. В процессе противоопухолевого лечения ко времени диагностики COVID-19 находилось 24 (69 %) пациента. К 11 мая 2020 г. умерло 14 (40 %) больных, 13 из них были старше 70 лет. Авторы сочли необходимым обратить внимание на отсутствие влияния активной противоопухолевой терапии на показатели выживаемости: выздоровели от COVID-19 15 (62,5 %) из 24 больных, получавших лекарственное противоопухолевое лечение. Исследователи отметили лучшую выживаемость больных с исходно более низким уровнем нейтрофилов и лимфоцитов. Вместе с тем они воздержались от каких-либо комментариев и выводов из-за малого числа наблюдений [23].

В Италии группа IТА-HEMA-COV провела крупное многоцентровое ретроспективное исследование, в

котором использовались данные о 536 гематологических больных, находившихся в ремиссии либо в процессе противоопухолевой терапии в период с 25 февраля по 28 мая 2020 г. в 66 клиниках [24]. Доля больных со злокачественными лимфопрлиферативными заболеваниями составила 47 %. Все больные имели подтвержденное ПЦР-исследование заболевание COVID-19. Медиана наблюдения составила 20 дней (диапазон 10–34 дня). В течение этого периода умерло 198 (37 %) больных. Смертность в этой категории больных превысила смертность больных COVID-19 в общей популяции Италии в 2,03 раза (95% ДИ 1,77–2,23), а пациентов в возрасте менее 70 лет — в 3,72 раза (95% ДИ 2,96–4,64).

Риск смерти больных с опухолями системы крови в сочетании с COVID-19 превысил в 41,3 раза (95% ДИ 38,1–44,9) таковой среди 31 457 больных с лимфоидными, миелоидными и плазмоклеточными опухолями, зарегистрированных в Италии. Превышение риска смерти в возрастной категории старше 65 лет составило 1,03 (95% ДИ 1,01–1,05), среди имеющих активный статус опухоли — 2,1 (95% ДИ 1,41–3,12), страдающих острым миелоидным лейкозом — 3,49 (95% ДИ 1,56–7,81), агрессивными неходжкинскими лимфомами — 2,56 (95% ДИ 1,34–4,89), индолентными лимфомами — 2,19 (95% ДИ 1,07–4,48), плазмоклеточными опухолями — 2,48 (95% ДИ 1,31–4,69), тяжелой формой COVID-19 — 4,08 (95% ДИ 2,73–6,09).

Худшие показатели выживаемости оказались в группе 233 больных, у которых инфекция SARS-CoV-2 была диагностирована на этапе активной лекарственной противоопухолевой терапии. В этой группе умерло 90 (39 %) больных. Среди них было 12 (29 %) из 41 больного острым миелоидным лейкозом; 4 (44 %) из 9 больных с истинной полицитемией или миелофиброзом, получавших руксолитиниб; 39 (44,3 %) из 88 больных неходжкинскими лимфомами (смертность среди получавших химиотерапию с включением ритуксимаба превысила таковую у получавших монотерапию ритуксимабом); 5 (55,5 %) из 9 больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, находившихся в процессе терапии ибрутинибом. Иммуномодулирующие препараты получало 19 пациентов, умерло 8 (42 %) из них [24].

В крупном международном многоцентровом исследовании изучалось влияние COVID-19 на прогноз у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом [25]. В исследовании были объединены данные, полученные из 43 клинических центров о 198 пациентах с хроническим лимфоцитарным лейкозом, заболевших COVID-19. Медиана возраста пациентов ко времени диагностики коронавирусной инфекции составила 70,5 года. Без лечения (фаза наблюдения) было 39 % пациентов. Ко времени диагностики инфекции SARS-CoV-2 90 (45 %) больных проходили противоопухолевое лечение. Большинство из них ($n = 69$; 76 %) получали терапию ингибиторами тирозинкиназы (ибрутиниб). При медиане наблюдения 16 дней смертность во всей когорте больных составила 33 %. Отмечено, что у пациентов, находившихся под наблюдением (без терапии), была такая же частота госпитализаций (89 vs 90 %), госпитализаций в отделение интенсивной терапии (35 vs 36 %), интубаций (33 vs 25 %) и смертности (37 vs 32 %), как

и у пациентов, получавших противоопухолевое лечение. Терапия ибрутинибом также не оказывала влияния на выживаемость (34 и 35 % соответственно). Авторы сделали вывод о том, что риск смерти у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом при заражении COVID-19 повышается независимо от того, проводится ли противоопухолевое лечение или пациент находится под наблюдением [25].

Между тем влияние инфекции SARS-CoV-2 на больных с гематологическими опухолями может иметь менее серьезные последствия в случаях, когда она развивается в отдаленный срок после окончания лечения опухоли.

A. Naroop и соавт. сообщили об 11 случаях COVID-19 у пациентов после ТГСК [26]. Период времени от трансплантации до развития COVID-19 составлял 5–192 мес. Пациенты были в возрасте 17–60 лет. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) была выполнена у 6 пациентов, аутологичных (аутоТГСК) — у 4; 1 пациенту проведены алло- и аутоТГСК. Тяжесть течения COVID-19 была легкой у 7 пациентов, средней степени тяжести — у 4. Ни один из пациентов не нуждался в искусственной вентиляции легких [26].

Такая же зависимость у реципиентов клеточной терапии обнаружена группой исследователей из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США). В период с 15 марта по 7 мая 2020 г. коронавирусная инфекция была подтверждена у 77 больных, которым выполнена аллоТГСК ($n = 35$), аутоТГСК ($n = 37$), а также CAR T-клеточная терапия ($n = 5$). Медиана времени от проведения CAR T-клеточной терапии до обнаружения инфекции SARS-CoV-2 составила 782 дня. Общая выживаемость в течение 30 дней со времени установления COVID-19 составила 78 %. Ни у кого из пациентов из группы с аллоТГСК не было усугубления реакции «трансплантат против хозяина». Авторы сделали вывод о том, что смертность больных от COVID-19 в этом исследовании соответствовала таковой в общей популяции и не зависела от предшествовавших ТГСК и CAR T-клеточной терапии [27].

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ

Столь серьезные последствия развития инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями побуждают исследователей искать пути уменьшения ее негативного влияния на прогноз.

К настоящему времени предложено два основных стратегических направления, целью которых является снижение смертности больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей от COVID-19. Первое направление предусматривает уменьшение количества визитов пациентов в клинику, количества госпитализаций, времени нахождения пациента в стационаре (путем увеличения периода наблюдения больных индолентными лимфомами), максимально возможного перевода больных на препараты для приема внутрь, предпочтение противоопухолевым препаратам для подкожного введения, сокращение периода курса лучевой терапии. Другое направление предполагает уменьшение иммуносупрессивной

нагрузки противоопухолевой терапии (например, замена схемы FCR на R-CVP, отказ от поддерживающей терапии ритуксимабом и др.) [28–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что всеобщая вакцинация от SARS-CoV-2 приведет к совершенствованию мер по предотвращению распространения COVID-19. Вместе с тем показания и противопоказания к вакцинации больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, продолжительность приобретенного с помощью вакцинации иммунитета к SARS-CoV-2 еще предстоит изучить.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Даниленко.

Подготовка рукописи: А.А. Даниленко.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: администрация МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 15.02.2021.
2. Rassy E, Khoury-Abboud R-M, Ibrahim N, et al. What the oncologist needs to know about COVID-19 infection in cancer patients. *Fut Oncol*. 2020;16(17):1153–6. doi: 10.2217/fo-2020-0312.
3. Mina A, van Besien K, Platanius LC, et al. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):2790–8. doi: 10.1080/10428194.2020.1788017.
4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012–22. doi: 10.1056/nejmoa2004500.
5. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762–69. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190(5):e276–e279. doi: 10.1111/bjh.16950.
8. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

9. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4. doi: 10.1111/jth.14830.
10. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
11. Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol*. 2016;34(3):121–32. doi: 10.1002/hon.2323.
12. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*. 2011;118(26):6769–71. doi: 10.1182/blood-2011-08-372649.
13. Tepasse P-R, Hafezi W, Lutz M, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol*. 2020;190(2):185–8. doi: 10.1111/bjh.16896.
14. Davids MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4371–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
15. Van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med*. 2020;26(5):665–71. doi: 10.1038/s41591-020-0874-8.
16. Lee LYW, Cazier J-B, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1309–16. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
17. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):904–13. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
18. Booth S, Willan J, Wong H, et al. Regional outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalised patients with haematological malignancy. *Eur J Haematol*. 2020;105(4):476–83. doi: 10.1111/ejh.13469.
19. Wu Y, Chen W, Li W, et al. Clinical characteristics, therapeutic management, and prognostic factors of adult COVID-19 inpatients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(14):3440–50. doi: 10.1080/10428194.2020.1808204.
20. Sanchez-Pina JM, Rodriguez RM, Castro Quismondo N, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):597–607. doi: 10.1111/ejh.13493.
21. 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.
22. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34(6):1637–45. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
23. Aries JA, Davies JK, Auer LR, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2020;190(2):64–7. doi: 10.1111/bjh.16852.
24. 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.
25. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134–43. doi: 10.1182/blood.2020006965.
26. Haroon A, Alassani M, Aljurf M, et al. COVID-19 post Hematopoietic Cell Transplant, a Report of 11 Cases from a Single Center. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020070. doi: 10.4084/MJHID.2020.070.
27. Shah GL, De Wolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6656–67. doi: 10.1172/jci141777.
28. Perini GF, Fischer T, Gaiolla RD, et al. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):103–10. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.002.
29. Di Ciaccio P, McCaughan G, Trotman J, et al. Australian and New Zealand consensus statement on the management of lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia and myeloma during the COVID-19 pandemic. *Intern Med J*. 2020;50(6):667–79. doi: 10.1111/imj.14859.
30. De la Cruz-Benito B, Lazaro-Del Campo P, Ramirez-Lopez A, et al. Managing the front-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma during the COVID-19 outbreak. *Br J Haematol*. 2020;191(3):386–9. doi: 10.1111/bjh.17066.
31. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood*. 2020;135(21):1829–32. doi: 10.1182/blood.2020006028.
32. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):140. doi: 10.1186/s13014-020-01579-3.