



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19

Maria Robu<sup>1\*</sup>, Sanda Buruiană<sup>1†</sup>, Maria Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de hematologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

### Autor corespondent:

Maria Robu, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de hematologie, Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025  
e-mail: maria.robuc@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic

Maria Robu<sup>1\*</sup>, Sanda Buruiana<sup>1†</sup>, Maria Popescu<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of hematology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.05.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

### Corresponding author:

Maria Robu, PhD, assoc. prof.

Chair of hematology, Department of internal medicine  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025  
e-mail: maria.robuc@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În contextul pandemiei, nu s-a elaborat un management al pacienților imunocompromiși cu hemopatii maligne primare, cu recăderi sau refractări. Nu este cunoscut faptul, care terapii antitumorale pot fi amânate sau anulate și care necesită a fi continuate și în ce volum.

### Ipoteza de cercetare

Prezentarea managementul pacienților cu hemopatii maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitoare la managementul pacienților cu hemopatii maligne, în condițiile pandemiei COVID-19. O atenție deosebită a fost acordată managementului tratamentului pacienților cu hemopatii maligne primare, cu recăderi sau refractări. Sunt disponibile un număr limitat de studii la acest subiect, de aceea, acest articol de sinteză prezintă date recente.

### Rezumat

**Introducere.** Tratamentul hemopatiilor maligne include: chimioterapie, radioterapie, imunoterapie, care induc o imunosupresie și, respectiv, prezintă un risc major de dezvoltare al infecțiilor. Factori potențiali de dezvoltare a infecțiilor grave sunt: vârsta înaintată, imunodeficiența secunda-

### What is not known yet, about the topic

In the context of the pandemic, the management of immunocompromised patients with primary malignancies, relapses or refractories, it has not been elaborated. It is not known which antitumor therapies can be delayed or canceled and which need to be continued, and in what amount.

### Research hypothesis

Presentation of the management of patients with malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Article's added novelty on this scientific topic

The systematization of information regarding the management of patients with malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic, was performed. Particular attention was paid to the management of treatment of patients with primary malignancies, relapses or refractories. A limited number of studies are currently available on this subject, therefore, this synthesis article presents recent data.

### Abstract

**Introduction.** The treatment of hematological malignancies includes chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy that induce immunosuppression and, respectively, present a major risk of developing infections. Potential factors for the development of severe infections are: advanced age, secondary

ră, leucopenia, neutropenia. Infecția COVID-19 are o evoluție mult mai gravă la pacienții imunocompromiși cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent, decât la persoanele sănătoase. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne în asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai mare de 20%. Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în deplin volum. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în volum deplin. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de a efectua măsurile generale, care includ măsurile sanitaro-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Obiectivul acestui articol este prezentarea managementului hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Material și metode.** Pentru a selecta date din literatură, a fost folosită baza de date *PubMed*, utilizând cuvintele cheie: „COVID-19”, „hemopatii maligne”, „pandemie”, „management”. Astfel, a fost sintetizată informația despre managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Rezultate.** Tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în deplin volum, deoarece întârzierea inițierii terapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Tratamentul specific antitumoral (chimioterapia, imunoterapia, radioterapia) este însoțit de citopenii și toxicități semnificative, care trebuie să fie considerate ca factori de risc în infecția SARS-CoV-2 și, ca urmare, cu un efect negativ al evoluției bolii. Astfel, administrarea chimioterapiei poate agrava hipersensibilitatea pneumoniei indusă de COVID-19. În perioada pandemiei este necesar de a selecta pentru utilizare acele scheme de tratament, care ar limita vizitele pacienților la medic și acordarea priorității administrării preparatelor perorale sau subcutane.

**Concluzii.** Managementul corect al hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19 va reduce numărul cazurilor de infectare și evoluția procesului infecțios. Este obligatorie gestionarea justă al posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea tratamentului specific.

**Cuvinte cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, hemopatii maligne, pandemie, management.

## Introducere

În perioada pandemiei COVID-19, în tactica de tratament a hemopatiilor maligne, cea mai relevantă întrebare pentru clinicieni este, care din terapiile antitumorale pot fi amânate

imunodeficiență, leucopenia cu neutropenia. SARS-CoV-2 infecția are o evoluție mult mai gravă la pacienții imunocompromiși cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent, decât la persoanele sănătoase. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne în asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai mare de 20%. Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în deplin volum. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în volum deplin. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de a efectua măsurile generale, care includ măsurile sanitaro-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Obiectivul acestui articol este prezentarea managementului hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

**Material and methods.** The *PubMed* database was used in order to select the data from the literature, using the key words: “COVID-19”, “hematological malignancies”, “pandemic”, “management”. Thus, the information containing the data on the management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic.

**Results.** The treatment of hematological malignancies needs to be performed on time and in full amount, because the delay of initiating the therapy can negatively affect the prognosis of patients with malignant hematological diseases. Specific antitumor treatment (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy) is accompanied by cytopenias and significant toxicities, which must be considered as risk factors in SARS-CoV-2 infection and as a result of a negative effect on the course of the disease. Thus, the treatment with chemotherapy may aggravate the hypersensitivity induced by COVID-19 pneumonitis. During the pandemic it is necessary to select for use those treatment schemes, which would limit the visits of patients to the doctor and to give priority to the oral or subcutaneous drug administration.

**Conclusions.** Proper management of hematological malignancies in pandemic with COVID-19 will reduce the number of cases of infection and the evolution of the infectious process. At the same time, it is mandatory to follow a correct management of possible infectious complications, which may develop during or after specific treatment.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, hematological malignancies, pandemic, management.

## Introduction

During the COVID-19 pandemic in the management of treatment of malignant hematological diseases, the most important question for clinicians is: which antitumor ther-

sau anulate și care necesită a fi continuate și în ce volum. Tratatamentul hemopatiilor maligne include chimioterapia, radioterapia, imunoterapia care induc o imunosupresie și, respectiv, prezintă un risc major de dezvoltare al infecțiilor. Factori potențiali de dezvoltare a infecțiilor grave sunt: vârsta înaintată, imunodeficiența secundară, leucopenia, neutropenia [1]. Măsuri profilactice specifice pentru infecția SARS-CoV-2 la pacienții cu hemopatii maligne nu sunt. Este necesar de efectuat măsurile generale care includ măsurile sanitare-igienice, izolarea la domiciliu, la posibilitate activarea de la domiciliu și testarea pentru infecția SARS-CoV-2. Pacienților cu imunodeficit secundar sunt indicate administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor, vaccinei pneumococice. Infecția SARS-CoV-2 are o evoluție mult mai gravă la pacienții cu hemopatii maligne. Forma gravă se dezvoltă de 2-3 ori mai frecvent decât la persoanele sănătoase [1]. Mortalitatea pacienților cu hemopatii maligne cu asocierea infecției SARS-CoV-2 este mai frecventă de 20%.

Pacienții cu hemopatii maligne au un potențial înalt pentru vindecare la efectuarea unui tratament antitumoral intensiv, cu evitarea ulterioară a complicațiilor infecțioase, spre deosebire de pacienții fără o terapie în volum deplin [1]. Pacienții cu unele hemopatii maligne necesită și un tratament de suport intensiv care include și componentele sanguine care în perioada de pandemie poate fi mai dificil, deoarece se micșorează considerabil numărul donatorilor voluntari datorită autoizolării, restricțiilor de călătorie și fricii de transmitere a virusului [2]. Astfel utilizarea componentelor sanguine trebuie să fie doar în cazurile necesităților acute. Totodată tratamentul hemopatiilor maligne este necesar de efectuat la timp și în deplin volum. Întârzierea inițierii chimioterapiei poate afecta negativ prognosticul pacienților cu hemopatii maligne.

### Material și metode

Pentru a selecta date din literatură, a fost folosită baza de date *PubMed* (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite al Americii), utilizând cuvintele cheie: „COVID-19”, „hemopatii maligne”, „pandemie”, „management”, din articolele publicate în lunile martie-mai 2020. De asemenea, s-au căutat surse bibliografice, care conțineau în titlul lor cuvintele cheie, anterior menționate. Astfel, a fost sintetizată informația despre managementul hemopatiilor maligne în condițiile pandemiei COVID-19.

### Rezultate

#### *Prelucrarea informației*

În perioada pandemiei este necesar de a selecta pentru utilizare acele scheme de tratament, care ar limita vizitele pacienților la medic și de acordat prioritate administrării preparatelor perorale sau subcutane. Chimioterapia este însoțită de citopenii și toxicități semnificative, care trebuie să fie considerate ca factori de risc în infecția cu SARS-CoV-2 și, ca urmare, cu un efect negativ al evoluției bolii [2]. Astfel, ad-

apies can be postponed or canceled and which need to be continued and in what amount. The treatment of hematological malignancies includes: chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy that induce immunosuppression and, respectively, represent a major risk of developing infections. Potential factors for the development of severe infections are: advanced age, secondary immunodeficiency, leukopenia with neutropenia [1]. SARS-CoV-2 infection has a much more serious course in immunocompromised patients with malignant hematological diseases. There are no specific prophylactic measures for SARS-CoV-2 infection in patients with hematological malignancies. It is necessary to carry out general measures, which include sanitary-hygienic measures, isolation at home, possible activation at home and testing for SARS-CoV-2 infection. Intravenous administration of immunoglobulins, pneumococcal vaccine, is indicated for patients with secondary immunodeficiency. SARS-CoV-2 infection has a much more serious course in patients with malignant hematological diseases. The severe evolution develops 2-3 times more frequently than in healthy people [1]. Mortality in patients with hematological malignancies associated with SARS-CoV-2 infection is more common than 20%.

Patients with malignant hematological diseases have a high potential for healing, when performing intensive anti-tumor treatment with subsequent avoidance of infectious complications as opposed to patients without full-volume therapy [1]. Patients with some malignancies also require intensive supportive treatment that includes blood components that may be more difficult during the pandemic, as the number of voluntary donors decreases considerably due to self-isolation, travel restrictions and fear of transmitting the virus [2]. Therefore, the use of blood components should be only in cases of acute need. At the same time, the treatment of hematological malignancies needs to be performed on time and in full amount. Delayed initiation of chemotherapy may adversely affect the prognosis of patients with malignant hematological diseases.

### Material and methods

The search source was the *PubMed* online database (National Medicine Library of the United States National Institutes of Health), using the key words: “COVID-19”, “hematological malignancies”, “pandemic”, “management”, from articles published in March-May 2020. Were also sought bibliographic sources that would contain in their name the keywords mentioned above. Thus, was synthesized the information containing the data on the management of malignant hematological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic.

### Results

#### *Information processing*

During the pandemic it is necessary to select for use those treatment schemes that would limit patient's visits to the doctor and to give priority to the administration of oral

ministrarea chimioterapiei poate agrava hipersensibilitatea pneumoniei indusă de COVID-19 [3, 4]. Deci, este necesară gestionarea posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea terapiei indicate [5, 6]. Glucocorticoizii agravează evoluția proceselor infecțioase, de aceea, este necesar la posibilitate limitarea administrării lor. În același timp în pneumoniile COVID-19, utilizarea glucocorticoizilor în doze mici (<1 mg/kg în zi în decurs de 3 zile), pot preîntâmpina reacția de hiperinflamație și dezvoltarea limfohistiocitozei hemofagocitare secundară, care poate provoca insuficiența poliorganică cu sfârșit letal. Grupurile de risc în perioada pandemiei printre pacienții cu hemopatii maligne sunt:

- pacienții la care se aplică radioterapia în decursul ultimilor 1-2 luni;
- pacienții după transplant medular cu celule stem în ultimile 6 luni;
- pacienții la care se administrează terapia imunosupresivă;
- pacienții cu leucemie acută, leucemie limfocitară cronică, limfoame non-Hodgkin, mielom multiplu;
- pacienții cu leucopenie, neutropenie.

Radioterapia (RT) în tratamentul hemopatiilor maligne este necesară în multe situații clinice și trebuie aplicată în cazurile când sunt indicații, chiar și în perioada pandemiei. Refuzul în efectuarea RT poate avea loc în situațiile când riscul complicațiilor posibile în cazurile de infecție cu SARS-CoV-2, depășește beneficiul RT. Aceasta este posibil în cazurile:

- limfoamele non-Hodgkin (LNH) indolente, stadiul local cu înlăturare chirurgicală completă (LNH folicular, LNH din celulele zonei marginale, LNH limfocitar din limfocite mici);
- limfomul Hodgkin cu predominare limfoidă după înlăturarea completă;
- RT cu scop de consolidare după finalizarea polichimioterapiei (PChT) cu obținerea remisiunii complete;
- în cazurile de contaminare cu SARS-CoV-2, RT va fi amânată până la vindecarea de această infecție.

Algoritmul de acțiune al radioterapeutului în timpul pandemiei COVID-19 la pacienții cu hemopatii maligne este:

1) Minimalizarea riscului de contaminare cu SARS-CoV-2, în perioada aplicării radioterapiei: limitarea numărului de persoane care însoțesc pacientul, organizarea consultațiilor telefonice;

- 2) Determinarea priorităților în efectuarea radioterapiei:
- radioterapia este o metoda radicală de tratament;
  - amânarea radioterapiei fără consecințe negative a prognosticului maladiei.

Aceste două principii sunt necesare să fie utilizate în perioada pandemiei COVID-19.

În cazurile radioterapiei adjuvante, este necesar de evaluat gradul de risc al evoluției bolii cu sau fără acest tratament. Dacă radioterapia reduce frecvența recăderilor locale, dar nu îmbunătățește supraviețuirea generală, atunci este rațională contramandarea acestei terapii.

or subcutaneous preparations. Chemotherapy is accompanied by significant cytopenias and toxicities, which should be considered as risk factors in SARS-CoV-2 infection and as a result of a negative effect on disease progression [2]. Thus, the administration of chemotherapy may aggravate the hypersensitivity induced by COVID-19 pneumonitis [3, 4]. Therefore, it is necessary to manage possible infectious complications that may develop during or after the administration of the indicated therapies [5, 6]. Glucocorticoids aggravate the evolution of infectious processes, so it is necessary to limit their administration. At the same time in COVID-19 pneumonias the use of glucocorticoids in small doses (<1 mg/kg per day within 3 days) may prevent the hyperinflammatory reaction and the development of secondary hemophagocytic lympho-histiocytosis which can cause lethal poly-organic insufficiency. The risk groups during the pandemic among patients with malignant hematological diseases are:

- patients to whom radiotherapy was applied during the last 1-2 months;
- patients after bone marrow stem cell transplantation in the last 6 months;
- patients receiving immunosuppressive therapy;
- patients with acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma;
- patients with leukopenia, neutropenia.

Radiation therapy (RT) in the treatment of hematological malignancies is necessary in many clinical situations and should be applied in cases where there are indications, even during the pandemic. Refusal to perform RT may occur in situations where the risk of possible complications in cases of SARS-CoV-2 infection outweighs the RT benefit. This is possible in cases where:

- indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL), local stage with complete surgical removal (Follicular NHL, Marginal NHL, Small lymphocytic NHL);
- Hodgkin's lymphoma with lymphoid predominance after complete surgical removal;
- RT for consolidation after completion of polychemotherapy (PChT) with complete remission;
- in cases of contamination with COVID-19 RT will be delayed until the cure of this infection.

The algorithm of management of RT during the COVID-19 pandemic in patients with hematological malignancies is:

1) Minimizing the risk of contamination with COVID-19 during the application of radiotherapy: limiting the number of people accompanying the patient, telephone consultations would be organized in this regard;

2) Determining priorities in performing radiotherapy:

- radiation therapy is a radical method of treatment;
- delaying radiotherapy without negative consequences of the disease prognosis.

These two principles need to be used during COVID-19 pandemic.

In cases of adjuvant radiotherapy, it is necessary to assess the degree of risk of disease progression with or with-

Radioterapia cu scop paliativ se poate de efectuat doar în cazurile lipsei eficacității tuturor celorlalte metode de tratament efectuate.

### **Leucemia mieloidă cronică**

Preparatele din grupul inhibitorilor ai BCR-ABL tirozin-kinazei, care sunt utilizate în tratamentul pacienților cu leucemie mieloidă cronică (LMC) nu provoacă imunodeficiență semnificativă și nu există date care ar demonstra că acești bolnavi ar putea fi expuși riscului de infectare cu SARS-CoV-19, mai frecvent decât restul populației [7].

În caz de diagnosticare al unui pacient primar cu LMC este indicat tratamentul cu ITK, deoarece:

- se presupune că leucocitoza severă este în măsură să agraveze afectarea țesutului pulmonar și schimbului de gaze în caz de evoluție severă a infecției SARS-CoV-2;
- inițierea întârziată a tratamentului cu ITK poate condiționa avansarea LMC.

Cu toate acestea, se recomandă prudență extremă în primele 3 luni de la inițierea tratamentului cu ITK, deoarece poate apărea citopenie severă, ceea ce majorează riscul de evoluție severă a maladiei COVID-19. Testarea sistematică pentru detectarea acestei infecții la pacienții cu LMC, chiar și în absența simptomelor, este o recomandare binevenită, dar această abordare trebuie apreciată individual în funcție de tabloul clinic, disponibilitatea testelor în regiune și țară [7].

Nu este recomandată întreruperea preventivă a ITK, deoarece poate duce la pierderea răspunsului tratamentului inițiat anterior și la recăderea sau progresia LMC, îndeosebi, dacă accesul la monitorizarea periodică a analizei generale de sânge și determinarea nivelului transcript BCR-ABL prin cercetarea molecular-genetică este dificilă din cauza situației epidemiologice. Pacienților, la care se dezvoltă rezistență sau intoleranță la ITK, nu se recomandă amânarea modificării terapiei. În aceste cazuri se recomandă inițierea tratamentului cu alt preparat al ITK și evitarea suspendării ITK până la sfârșitul pandemiei de coronavirus. Însa este necesar de menționat că unii inhibitori ai tirozin-kinazei (dazatinib) au efecte adverse care, teoretic, pot complica evoluția maladiei COVID-19 [7].

Pacienții cu LMC care administrează ITK nu au un risc mai mare de dezvoltare a formelor clinice severe ale COVID-19, decât populația generală. Excepții pot fi în următoarele cazuri:

- citopenie profundă (reducerea granulocitelor mai mică de 1000) în tratamentul ITK, în primele etape ale tratamentului;
- pneumonită activă indusă prin administrarea de ITK.

Terapia unei noi boli virale la pacienții cu remisiune moleculară a LMC trebuie efectuată în conformitate cu standardele generale acceptate.

La o formă ușoară a maladiei COVID-19 confirmată sau simptome asemănătoare cu o formă ușoară a maladiei COVID-19, nu se recomandă întreruperea ITK. În cazul evoluției severe a maladiei COVID-19, întreruperea tratamentului ITK trebuie determinate individual. Trebuie de menționat că nu

out this treatment. If radiotherapy reduces the frequency of locoregional relapses, but does not improve overall survival, then it is rational to countermand this therapy.

Palliative radiotherapy can be performed only in cases of ineffectiveness of all other treatment methods performed.

### **Chronic myeloid leukemia (CML)**

BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors (TKI) used in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia do not cause significant immunodeficiency and there are no data to demonstrate that these patients may be at risk of infection with the SARS-CoV-2, more frequently than the general population [7].

In case of a newly diagnosed patient with CML, treatment with TKI is indicated because:

- severe leukocytosis is thought to be able to worsen lung tissue damage and gas exchange in the event of severe COVID-19 infection;
- delayed initiation of treatment with TKI may condition the progression of CML.

However, extreme caution is recommended in the first 3 months after starting treatment with ITK, as severe cytopenia may occur, which increases the risk of severe evolution of COVID-19 disease. Systematic testing for this infection in patients with CML, even in the absence of symptoms, is a welcome recommendation, but this approach should be assessed individually, in each case, depending on the clinical picture, the availability of tests in the region and country [7].

Preventive interruption of TKI is not recommended, as it may lead to loss of response to previously initiated treatment and relapse or progression of CML, especially if access to periodic monitoring of general blood analysis and determination of BCR-ABL transcript levels through molecular-genetic research, is difficult due to the epidemic situation. Patients, who develop resistance or intolerance to ITK, are not advised to delay the modification of therapy. In these cases, it is recommended to initiate treatment with another TKI drug and to avoid suspending TKI until the end of the coronavirus pandemic. However, it should be noted that some TKI (dasatinib) have side effects that could, theoretically, complicate the evolution of COVID-19 disease [7].

Patients with CML who receiving TKI do not have a higher risk of developing severe clinical forms of COVID-19, than the general population. Exceptions may be in the following cases:

- severe cytopenia (reduction of granulocytes less than 1000) in the treatment of TKI;
- active pneumonitis induced by TKI administration.

Therapy of a new viral disease in patients with molecular remission of CML should be performed according to accepted general standards. In the case of a confirmed mild form of COVID-19 disease or symptoms similar to a mild form of COVID-19 disease, discontinuation of TKI is not recommended. In the case of severe COVID-19 disease progression, discontinuation of TKI should be determined individually. It should be noted, that it is not known whether the evolution of CO-

se cunoaște dacă evoluția manifestărilor COVID-19 la pacienții cu LMC care au primit tratament cu ITK diferă în comparație cu populația generală [7]. Toate preparatele ITK au capacitatea de a prelungi intervalul QT și interacționează puternic cu cloroquina și azitromicina, care sunt utilizate în prezent în tratamentul pacienților cu COVID-19. Combinația acestor medicamente cu ITK în absența controlului medical poate duce la un risc crescut de tulburări ale ritmului cardiac care poate fi fatale [7].

Astfel, pacienții cu LMC necesită o abordare individuală a tratamentului și monitorizare.

#### **Mielofibroza idiopatică**

În cazul pacienților cu mielofibroza idiopatică nu sunt date care ar arăta că preparatele imunosupresive, utilizate în tratamentul acestei maladii (hidroxyurea, interferon, anagrelid), măresc riscul de contaminare sau agravează evoluția infecției SARS-CoV-2 [8]. De aceea, în perioada pandemiei nu este necesar de efectuat careva modificări în aceste metode de tratament. Însă acțiunea inhibitorilor JAK la infecția SARS-CoV-2 nu este cunoscută, ceea ce permite amânarea tratamentului cu inhibitorii JAK până la finalizarea pandemiei, dacă situația clinică permite. Pacienții care administrează deja tratamentul cu inhibitorii JAK trebuie să continue, deoarece întreruperea acestei terapii contribuie la avansarea mielofibrozei idiopatice [3, 8].

#### **Policitemia vera**

La pacienții cu policitemia vera în condițiile pandemiei nu se modifică tratamentul cu preparatele imunosupresive (hidroxyurea, interferon, anagrelid). De asemenea, în situațiile când sunt indicații absolute pentru flebotomii. Doar în cazurile policitemiei vera când conținutul hemoglobinei este până la 165-170 g/l și nu suferă starea generală a pacientului, flebotomiile pot fi amânate pe o perioadă scurtă pentru a micșora numărul vizitelor la clinică cu recomandarea unui aport sporit de lichide pentru a reduce vâscozitatea sângelui [8].

#### **Leucemia limfocitară cronică**

Pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) sunt expuși unui risc major de dezvoltare a complicațiilor infecțioase bacteriene și virale, din cauza imunodeficienței și al răspunsului imun inadecvat la infecții [9]. În condițiile pandemiei COVID-19, dacă este posibil, se recomandă amânarea tratamentului specific. În cazurile indicațiilor absolute de inițiere a tratamentului prioritate are terapia în condițiile de ambulator, cu mai puține vizite la clinică și analize de laborator. Se recomandă de evitat tratamentul cu anticorpi monoclonali (rituximab, obinutuzumab). Inițierea tratamentului cu ibrutinib necesită vizite clinice și investigații de laborator multiple, deci nu se recomandă inițierea administrării acestui preparat în perioada de pandemie COVID-19 [9].

Dacă pacientul primește deja tratamentul cu ibrutinib, tratamentul nu se stopează, deoarece întreruperea administrării lui poate duce uneori la eliberarea de citokine, care pot imita unele dintre simptomele COVID-19. Reluarea inhibitorului de semnalizare BCR are ca rezultat rezolvarea acestor simptome într-o perioadă relativ scurtă de timp [4].

COVID-19 manifestations in CML patients, who received treatment with TKI, differs compared to the general population [7]. All TKI drugs have the ability to prolong the QT interval and interact strongly with chloroquine and azithromycin, which are currently used in the treatment of patients with COVID-19. The combination of these drugs with TKI in the absence of medical supervision can lead to an increased risk of heart rhythm disorders that can be fatal [7].

Thus, patients with CML require an individual approach to treatment and monitoring.

#### **Idiopathic myelofibrosis**

In patients with myelofibrosis, it is not reported that immunosuppressive drugs used in the treatment of this disease (hydroxyurea, interferon, anagrelide) increase the risk of contamination or aggravate the evolution of SARS-CoV-2 infection [8]. Therefore, during the pandemic, it is not necessary to make any changes in these treatment methods. However, the action of JAK inhibitors on SARS-CoV-2 infection is unknown. At present, treatment with JAK inhibitors can be postponed until the end of the pandemic, if the clinical situation allows. Patients already taking JAK inhibitors should be continued, as discontinuation of this therapy contributes to the advancement of idiopathic myelofibrosis [3, 8].

#### **Polycythemia vera**

In patients with polycythemia vera, during the pandemic, the treatment with immunosuppressive drugs (hydroxyurea, interferon, anagrelide) doesn't change. The same is applicable in situations when there are absolute indications for phlebotomies. Only in cases of polycythemia vera when the hemoglobin content is up to 165-170 g/l and does not suffer from the general condition of the patient, phlebotomies can be postponed for a short period to reduce the number of visits to the clinic with the recommendation of increased fluid intake to reduce blood viscosity [8].

#### **Chronic lymphocytic leukemia**

Patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) are at increased risk of developing bacterial and viral infectious complications due to immunodeficiency and inadequate immune response to infections [9]. In the event of COVID-19 pandemic, it is recommended to postpone the specific treatment if possible. In cases of absolute indications for initiating treatment, priority is given to outpatient therapy with fewer visits to the clinic and laboratory tests. It is recommended to avoid treatment with monoclonal antibodies (rituximab, obinutuzumab). Initiation of treatment with Ibrutinib requires multiple clinical visits and laboratory investigations, so it is not recommended to initiate this during COVID-19 pandemic [9].

If the patient is already receiving treatment with Ibrutinib, treatment should not be stopped, as discontinuation of it may sometimes lead to the release of cytokines, which may mimic some of the symptoms of COVID-19. Resumption of the BCR signaling inhibitor results in the resolution of these symptoms in a relatively short period of time [4]. Patients taking Ibrutinib should continue this treatment,

Pacienții care administrează ibrutinib, trebuie să continue acest tratament, chiar dacă este diagnosticată și infecția SARS-CoV-2, fără micșorarea dozei, deoarece poate asigura protejarea afectării țesutului pulmonar și ameliorarea funcției pulmonare la bolnavii cu COVID-19.

Pentru pacienții cu LLC și COVID-19 simptomatic reținerea de la tratamentul specific este determinată de risc / beneficiu [9]. Pentru pacienții cu LLC și COVID-19 asimptomatic este o abordare individuală în funcție de agresivitatea LLC, comorbiditățile pacientului, istoricul maladiei.

În scop profilactic pentru prevenirea complicațiilor infecțioase la pacienții cu LLC, în deosebi celor cu hipogamaglobulinemie și infecții severe curente sau în anamneză, se recomandă administrarea imunoglobulinei umane [9].

### **Mielomul multiplu**

Pacienții diagnosticați cu mielom multiplu, necesită efectuarea tratamentului, chiar și în condițiile pandemiei. Se recomandă individualizarea tratamentului, pentru a limita expunerea suplimentară la COVID-19 [10]. La posibilitate este rațional inițierea tratamentului cu 6-8 cure VRD-bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, ulterior, tratamentul de menținere cu lenalidomidă, iar bortezomibul poate fi asociat la fiecare 2 săptămâni pacienților cu risc major [10]. Pentru pacienții în etate cu mielom multiplu prioritate au regimurile perorale ca lenalidomidă + dexametazonă. Doza de dexametazonă de micșorat până la 20 mg în zi. În cazurile cu eficacitate bună dexametazona se anulează și se continuă doar lenalidomida. La posibilitate, se poate de efectuat tratamentul cu VRD sau daratumumab + RD și, la necesitate, de continuat doar cu lenalidomidă, în funcție de riscul citogenetic și de prezența comorbidităților. Bortezomibul săptămânal poate avea avantaje practice (vs bi-săptămânal) în timpul inducției cu un program lunar utilizat (vs 3 săptămânal) [11].

Pacienții, la care se administrează bifosfonate, li se recomandă de transferat la regimul acidului zoliedronic fiecare 3 luni, iar la posibilitate chiar de anulat.

Este recomandat dea se amâna transplantul de celule stem, (inclusiv colectarea și păstrarea celulelor stem), până la finalizarea pandemiei. Însă la pacienții care sunt deja în proces de colectare a celulelor stem, se poate de continuat colectarea celulelor stem, dar transplantul să fie amânat [10]. La pacienții cu mielom multiplu + COVID-19, tratamentul specific se întrerupe.

### **Leuceмиile acute**

La toți pacienții cu leuceмиi acute, trebuie de efectuat testul pentru SARS-CoV-2 înainte de a iniția chimioterapia intensivă, indiferent de prezența sau absența simptomelor clinice de infecție respiratorie. Dacă pacienții sunt SARS-CoV-2 pozitivi, tratamentul specific este amânat, deși, tratamentul neuroleuceмиei cu administrarea intratecală a citostaticelor, poate fi administrat dacă simptomele de afectare a sistemului nervos central sunt prezente [12]. Dacă testele SARS-CoV-2 nu sunt disponibile, este necesar de luat în considerare screening-ul atent al simptomelor și o scanare CT toracică.

Tratamentul de inducere, în leuceмиile acute primar dia-

even if SARS-CoV-2 infection is diagnosed, without reducing the dose, as it may protect the lung tissue and improve lung function in patients with COVID-19.

For patients with CLL and symptomatic COVID-19, retention from specific treatment is determined by risk / benefit [9]. For patients with CLL and asymptomatic COVID-19 is an individual approach depending on the aggressiveness of CLL, patient comorbidities, disease history.

For prophylactic purposes to prevent infectious complications in patients with CLL, especially those with hypogammaglobulinemia and severe current infections or in the anamnesis, it is recommended to administer human immunoglobulin [9].

### **Multiple myeloma**

Patients diagnosed with multiple myeloma require treatment even in pandemic conditions. Individualization of treatment is recommended to limit additional COVID-19 exposure [10]. It is possible to initiate treatment with 6-8 courses of VRD with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone, then follow-up treatment with lenalidomide, and bortezomib, may be combined every 2 weeks with high-risk patients [10]. For elderly patients with multiple myeloma, oral regimens such as lenalidomide + dexamethasone have priority. The dose of dexamethasone should be reduced to 20 mg daily. In cases with good efficacy, dexamethasone is discontinued and only lenalidomide is continued. If possible, treatment with VRD or daratumumab + RD can be performed and if necessary only with lenalidomide, depending on the cytogenetic risk and the presence of comorbidities. Bortezomib weekly may have practical benefits, (versus bi-weekly), during induction with a monthly schedule used (vs 3 weekly) [11]. Patients receiving bisphosphonates are recommended to be transferred to the zoledronic acid regimen every 3 months, and possibly even canceled. It is advisable to postpone stem cell transplantation (including stem cell collection and storage) until the end of the pandemic. However, patients who are already in the process of collecting stem cells may continue to collect stem cells, but the transplant should be delayed [10]. In patients with multiple myeloma + COVID-19, specific treatment is discontinued.

### **Acute leukemias**

All patients with acute leukemia should be tested for SARS-CoV-2, before initiating intensive chemotherapy, regardless of the presence or absence of clinical symptoms of respiratory infection. If patients are SARS-CoV-2 positive, specific treatment is delayed, although treatment of neuroleukemia with intrathecal administration of cytostatics, may be administered if symptoms of central nervous system involvement are present [12]. If SARS-CoV-2 tests are not available, careful symptom screening and a chest CT scan should be considered. Induction treatment in primary diagnosed acute leukemias is considered urgent and needs to be applied.

In acute myeloblastic leukemias (AML), induction treatment with cytarabine and doxorubicin is indicated accord-

gnosticate, este considerat o urgență, de aceea este necesar inițierea lui. În leucemiile acute mieloblastice (LAM) este indicat tratamentul de inducere cu citarabină și doxorubicină conform programului de tratament standard: - 7+3 sau 5+2. În cazul pandemiei COVID-19 este oportun de a reduce la minimum necesitatea de transfuzii de hemocompnenți și utilizarea paturilor din staționar [13]. Din acest motiv, prioritar este opțiunea selectării conduitei de tratament cu venetoclax, doze mici de citarabină. Pacienților cu leucemii acute limfoblastice (LAL) Ph negativ se efectuează tratamentul citostatic standard. În grupul pacienților cu risc de dezvoltare a complicațiilor, se poate de micșorat doza de daunorubicină (50%) sau L-asparaginază (de exemplu, 1000 UI/m<sup>2</sup>). În LAL Ph pozitiv tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază în asociere cu doze minime de glucocorticoizi este prioritar în comparație cu polichimioterapia agresivă [12]. Inducerea remisiunii complete în regim ambulator este una din opțiunile posibile de tratament din motivul neutropenii care prezintă un risc major de asociere a complicațiilor infecțioase. Pacienților cu neutropenie prelungită, cu scop profilactic se indică terapia antibacteriană, care trebuie să includă levofloxacină, posaconazol și aciclovir. Un rol deosebit pentru pacienții cu neutropenii îl au factorii de creștere (G-CSF), care micșorează durata neutropeniei și riscul de dezvoltare a neutropeniei febrile, care necesită spitalizare [13, 14, 12]. Tratamentul de consolidare a remisiunii complete a LAM cu citarabină în doză mare, trebuie să fie în continuare efectuat pacienților în remisiune completă, dar va fi micșorat numărul de cure până la 3 în loc de 4 și / sau scăzută doza de citarabină la 1,5 g/m<sup>2</sup> în loc de 3 g/m<sup>2</sup> [13]. Tratamentul de consolidare a remisiunii complete a LAL se recomandă de continuat prin administrarea subcutană a citarabinei la domiciliu (de exemplu, zilele 1-4, 8-11).

Pacienților cu leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut tratamentul trebuie de efectuat cu ATRA conform terapiei standard. Pacienților cu LAP cu risc major este necesar de efectuat tratament cu ATRA + tratamentul citoreductiv standard (7+3 sau 2+5) [13]. Pacienților cu risc ridicat de dezvoltare a sindromului de diferențiere este indicat tratamentul profilactic cu dexametazonă. În cazurile de LAL și SARS-CoV-2 pozitiv, se efectuează tratament de menținere până la vindecare de COVID-19. Este rațional de omis în perioada tratamentului de menținere administrarea de vincristină și prednisolon și de continuat doar cu 6-mercaptopurină și metotrexat [14]. Este rațional de amânat transplantul de celule stem.

#### **Limfoamele non-Hodgkin agresive**

Tratamentul pacienților cu limfoame non-Hodgkin agresive este necesar de efectuat îndată după confirmarea diagnosticului și nu trebuie să fie întrerupt fără careva motive neîntemeiate. Nu există nicio recomandare de întârziere sau întrerupere a tratamentului specific [15]. Se recomandă, efectuarea maximal posibilă, a tratamentului în condiții de ambulator sau staționar de zi, pentru care este prevăzută o imunopresie ușoară până la moderată, cu un risc scăzut și

ing to the standard treatment program: 7+3 or 5+2. In case of the COVID-19 pandemic, it is appropriate to minimize the need for blood component transfusions and the use of inpatient beds [13]. For this reason, the priority is the option of selecting the treatment regimen with venetoclax, low doses of cytarabine. Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) Ph negative are given standard cytostatic treatment. In the group of patients at risk of developing complications, the dose of daunorubicin (50%) or L-asparaginase (eg 1000 IU/m<sup>2</sup>) may be reduced. In Ph positive LAL, treatment with tyrosine-kinase inhibitors in combination with minimal doses of glucocorticoids is a priority compared to aggressive polychemotherapy [12]. Induction of complete remission on an outpatient basis is one of the possible treatment options, due to neutropenia which has a higher risk of association with infectious complications [13]. Patients with prolonged neutropenia for prophylactic purposes are advised to take antibacterial therapy, which should include levofloxacin, posaconazole and acyclovir. A special role for patients with neutropenia is played by growth factors (G-CSF) that reduce the duration of neutropenia and the risk of developing febrile neutropenia that requires hospitalization [12, 13, 14]. Treatment to enhance the complete remission of AML with high-dose cytarabine should continue to be performed in patients with complete remission, but the number of treatments will be reduced to 3 instead of 4 and / or the dose of cytarabine should be reduced to 1.5 g/m<sup>2</sup> instead of 3 g/m<sup>2</sup> [13]. Treatment to strengthen complete ALL remission is recommended to be continued by subcutaneous administration of cytarabine at home (e.g. days 1-4, 8-11).

Patients with low-risk acute promyelocytic leukemia (LAP) should be treated with ATRA according to standard therapy. Patients with LAP at high risk need to undergo treatment with ATRA + standard cytoreductive treatment (7+3 or 2+5) [13]. Prophylactic treatment with dexamethasone is indicated for patients at high risk of developing differentiation syndrome. In cases of ALL and SARS-CoV-2 positive, maintenance treatment is performed until COVID-19 is cured. It is rationally omitted during treatment to maintain the administration of vincristine and prednisolone and to continue only 6-mercaptopurine and methotrexate [14]. Stem cell transplantation is rationally delayed.

#### **Aggressive non-Hodgkin's lymphomas**

Treatment of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma should be performed immediately after confirmation of the diagnosis and should not be discontinued without good reason. There is no recommendation to delay or discontinue specific treatment [15]. It is recommended to perform the maximum possible outpatient or inpatient treatment, for which mild to moderate immunosuppression is provided, with a low risk and easy to manage [15]. It is recommended to use the R-CHOP chemotherapy regimen, which remains the standard in the treatment of aggressive NHL [16]. For elderly patients, R-mini CHOP with the support of G-CSF is recommended. In the local stages it is rec-



ușor de gestionat [15]. Se recomandă utilizarea schemei de chimioterapie R-CHOP, care rămâne standardul în tratamentul LNH agresive [16]. Pentru pacienții în etate este recomandat R-mini CHOP cu susținerea de G-CSF. În stadiile locale este recomandat de efectuat doar 4 cure de PChTR-CHOP și nu tratamentul standard combinat cu chimio-radioterapia. Este prioritar de utilizat rituximab, forma subcutană.

Prezintă dificultate aprecierea conduitei terapeutice a pacienților cu LNH cu recăderi și forme refractare, în cazul cărora opțiunea optimală este chimioterapia intensivă urmată de autotransplantul celulelor stem. În condițiile de pandemie este necesar de limitat acest tratament intensiv, din motive obiective precum: dezvoltarea citopeniilor, limitarea paturilor în staționar, lipsă de donatori de hemocomponenți ș.a. Reieșind din aceste condiții se recomandă continuarea tratamentului chimioterapic standard, aplicarea radioterapiei și amânarea autotransplantului de celule de stem [2]. O alternativă pentru unii pacienți este utilizarea combinației lenalidomid cu bendamustin. Pacienților în etate se recomandă indicarea tratamentului pastilat, precum lenalidomida [17]. Pentru evitarea leucopeniei cu neutropenie este necesar tratament de suport cu G-CSF.

#### **Limfoamele non-Hodgkin indolente**

Conduita terapeutică de bază a pacienților diagnosticați cu LNH indolente, în majoritatea cazurilor, trebuie să fie de tipul „*monitorizează și așteaptă*”. În acest caz, amânarea tratamentului este cel mai bun control al răspândirii SARS-CoV-2 și este o sugestie rezonabilă [15]. În cazul prezenței criteriilor de inițiere a tratamentului (criteriile GELF), când starea generală este satisfăcătoare, în lipsa semnelor de intoxicație generală, tratamentul poate fi amânat cu monitorizarea clinicohematologică a pacientului peste 1,0-1,5 luni [15].

În prezența indicațiilor pentru tratament specific va fi inițiat prin aplicarea schemelor R-CHOP sau R-CVP cu terapia de suport G-CSF. Este prioritar în unele situații de efectuat monoterapia cu rituximab și nu imunochimioterapie. Prioritate are forma subcutană de rituximab. Se recomandă abținerea de la indicarea bendamustinei, care dezvoltă o imunodepresie severă [17].

În stadiile locale (I și II) ale LNH indolente se poate aplica doar radioterapia la focarul tumoral primar [18]. Cu precauție se indică tratamentul de menținere-monoterapia cu rituximab la persoanele în etate [19].

În cazurile de recăderi, dar fără semne majore de progresie a procesului tumoral este preferabilă doar monitorizarea în dinamică sau prioritate au preparatele perorale ca ibrutinib, lenalidomidă și regimul lenalidomid + rituximab [18]. Consolidarea cu doze mari de chimioterapie și autotransplant de celule stem în perioada pandemiei nu este recomandat.

#### **Limfomul Hodgkin**

Tratamentul pacienților cu limfom Hodgkin (LH) nu trebuie să fie amânat sau stopat. Nu sunt date despre necesitatea modificării programelor de tratament deja inițiate, dar este necesar de utilizat mai mult factorii de creștere, la necesitate administrarea antibioticelor cu scop profilactic, limitarea

recomandată să se efectueze doar 4 cursuri de PChTR-CHOP și nu tratamentul standard combinat chemo-radioterapie. Este o prioritate să se utilizeze rituximab subcutaneu.

Este dificil să se evalueze comportamentul terapeutic al pacienților cu NHL și recăderi și rezistențe, în care opțiunea optimă este chimioterapia intensivă, urmată de autotransplantul celulelor stem. În condițiile de pandemie este necesar să se limiteze acest tratament intensiv, din motive obiective precum: dezvoltarea citopeniilor, limitarea paturilor în staționar, lipsă de donatori de componente sanguine etc. Pe baza acestor condiții, se recomandă continuarea tratamentului chimioterapic standard, aplicarea radioterapiei și amânarea autotransplantului celulelor stem [2]. O alternativă pentru unii pacienți este utilizarea combinației lenalidomid cu bendamustin. Pacienților în etate se recomandă indicarea tratamentului pastilat, precum lenalidomida [17]. G-CSF suportiv este necesar pentru a evita leucopenia și neutropenia.

#### **Indolent non-Hodgkin's lymphomas**

Conduita terapeutică de bază a pacienților diagnosticați cu NHL indolent în majoritatea cazurilor, trebuie să fie de tipul „*monitorizează și așteaptă*”. În acest caz, amânarea tratamentului este cel mai bun control al răspândirii SARS-CoV-2 și este o sugestie rezonabilă [15]. În cazul prezenței criteriilor de inițiere a tratamentului (criteriile GELF), când starea generală este satisfăcătoare, în lipsa semnelor de intoxicație generală, tratamentul poate fi amânat cu monitorizarea clinicohematologică a pacientului peste 1-1,5 luni [15].

În prezența indicațiilor pentru tratament specific va fi inițiat prin aplicarea schemelor R-CHOP sau R-CVP cu terapia de suport G-CSF. Este o prioritate în unele situații de efectuat monoterapia cu rituximab și nu imunochimioterapie. Prioritate are forma subcutană de rituximab. Se recomandă abținerea de la indicarea bendamustinei, care dezvoltă o imunodepresie severă [17].

În stadiile locale (I și II) ale NHL indolente se poate aplica doar radioterapia la focarul tumoral primar [18]. Cu precauție se indică tratamentul de menținere-monoterapia cu rituximab la persoanele în etate [19]. În cazurile de recăderi, dar fără semne majore de progresie a procesului tumoral este preferabilă doar monitorizarea în dinamică sau prioritate au preparatele perorale ca ibrutinib, lenalidomidă și regimul lenalidomid + rituximab [18]. Consolidarea cu doze mari de chimioterapie și autotransplant de celule stem în perioada pandemiei nu este recomandată.

#### **Hodgkin's Lymphoma**

Tratamentul pacienților cu Hodgkin's lymphoma (HL) nu trebuie să fie amânat sau stopat. Nu sunt date despre necesitatea modificării programelor de tratament deja inițiate, dar este necesar de utilizat mai mult factorii de creștere, la necesitate administrarea antibioticelor cu scop profilactic, limitarea

vizitelor, efectuarea consulturilor la telefon [20]. Este prioritar aplicarea tratamentului chimioterapeutic conform schemei ABVD cu o toxicitate minimă. Tratamentul cu cure mai intensive de chimioterapie, precum BEACOPP în condițiile pandemiei trebuie să fie limitate din cauza toxicității înalte. Strategia de micșorare a pulmonitei provocate de bleomicină trebuie să fie prioritară în toate stadiile clinice ale maladiei și în toate grupurile de vârstă în perioada pandemiei [20].

Prioritate în investigarea pacienților cu LH pâna la inițierea tratamentului și în perioada terapiei, pentru evaluarea eficacității are PET / CT. În cazurile când nu este posibil de efectuat PET / CT, atunci, în mod obligatoriu, CT organelor cavității toracice și abdominale.

În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil, se recomandă 2 cure de polichimioterapie ABVD, după care se efectuează PET / CT. În cazurile de PET / CT negativ se aplică RT – 20 Gy sau ca alternativă 4 ABVD, care micșorează vizitele la medic [21]. În stadiile locale (I-II), cu prognostic nefavorabil – 4-6 cure de PChT ABVD sau 4 cure PChT ABVD + RT. Se recomandă excluderea bleomicinei din schema ABVD după PET / CT negativ. Este necesar tratament de suport cu G-CSF.

În stadiile generalizate (III-IV) – 6-8 cure de PChT ABVD sau bendamustin + AVD de asemenea cu tratament de suport cu G-CSF [21].

Pentru pacienții vârstnici se recomandă regimuri reduse / modificarea dozei și suport cu factorii de creștere, pentru a reduce riscul mielosupresiei și a spitalizării. Pentru această categorie de pacienți prioritar este monoterapia cu brentuximab vedotin.

În cazurile cu recăderi și refractare ale LH prioritară este terapia de salvare pe baza gemcitabinei sau brentuximab vedotin. Este rațional de amânat autotransplantul de celule stem. Alotransplantul medular nu se recomandă în perioada pandemiei [21].

În caz de recădere locală, recădere tardivă se recomandă aplicarea radioterapiei în asociere cu brentuximab vedotin [21].

### Concluzii

Managementul corect al hemopatiilor maligne, în condițiile pandemiei COVID-19, va reduce numărul cazurilor de infectare și evoluția procesului infecțios. Este obligatorie gestionarea justă al posibilelor complicații infecțioase, care se pot dezvolta în perioada sau după administrarea tratamentului specific.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

in pandemic conditions, should be limited due to high toxicity. The strategy to reduce pneumonia caused by bleomycin should be a priority in all clinical stages of the disease and in all age groups during the pandemic [20].

Priority in the investigation of patients with LH until the initiation of treatment and during therapy, to evaluate the effectiveness of PET / CT. In cases when it is not possible to perform PET / CT then necessarily CT organs of the chest and abdomen.

In the local stages (I-II) with a favorable prognosis, 2 ABVD polychemotherapy courses are recommended, after which PET / CT is performed. In cases of negative PET / CT, RT – 20 Gy is applied or as an alternative 4 ABVD which reduces doctor visits [21]. In the local stages (I-II) with an unfavorable prognosis – 4-6 courses of PChT ABVD or 4 courses of PChT ABVD + RT. It is recommended to exclude bleomycin from the ABVD regimen after negative PET / CT. Supportive treatment with G-CSF is required.

In the generalized stages (III-IV) – 6-8 courses of PChT ABVD or bendamustin + AVD, also with supportive treatment with G-CSF [21].

For elderly patients, reduced regimens / dose adjustment and support with growth factors are recommended to reduce the risk of myelosuppression and hospitalization. For these patients the priority is monotherapy with brentuximab vedotin. In cases with relapses and refractation of LH, the priority is rescue therapy based on gemcitabine or brentuximab vedotin. It is rational to delay stem cell autotransplantation. Allogeneic transplantation is not recommended during the pandemic [21].

In case of local relapse, late relapse is recommended to apply radiotherapy in combination with brentuximab vedotin [21].

### Conclusions

Proper management of malignant hematological diseases, in the conditions of the COVID-19 pandemic, will reduce the number of cases of infection and the evolution of the infectious process. Fair management of possible infectious complications, which may develop during or after specific treatment, is mandatory.

### Author's contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version has been read and approved by all the authors.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of a conflict of financial or non-financial interests.

## Referințe/references

1. Brioli A., Klaus M., Sayer H. *et al.* The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol.*, 2019; 98 (3): 713-722.
2. Zhou F, Yu T, Du R. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 28; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 (accesat la 10.05.2020).
3. Tefferi A., Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.*, 2011; 86 (12): 1188-1191.
4. Song Y, Shin H. COVID-19, A Clinical syndrome manifesting as hypersensitivity pneumonitis. *Infect Chemother.*, 2020; 52 (1): 110-112. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.110 (accesat la 10.05.2020).
5. Maschmeyer G., De Greef J., Mellinghoff S. *et al.* Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*, 2019; 33 (4): 844-862.
6. Steegmann J, Baccarani M., Breccia M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2016; 30 (8): 1648-1671.
7. CML EHA SWG 29 MARCH 2020. Disponibil la adresa: [ehaweb.org] (accesat la 16.05.2020).
8. Mesa R, Alvarez-Larran A., De Stefanov *et al.* Covid-19 and myeloproliferative neoplasms: frequently asked questions. ASH Version 1.0, last reviewed April 10, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
9. Shadman M., Byrd J., Hallek M. *et al.* Covid-19 and CLL: frequently asked questions. ASH Version 1.2, last reviewed April 14, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
10. Rajkumar S., Cavo M., Mikhail J. *et al.* Covid-19 and multiple myeloma: frequently asked questions. ASH Version 1.1, last reviewed April 23, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 16.05.2020).
11. Robak P, Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs in R&D*, 2019; 19: 73-92.
12. Stock W, Patel A., Dwyer K. *et al.* Covid-19 and acute lymphoblastic leukemia: frequently asked questions. ASH Version 1.1, last reviewed April 17, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).
13. Tallman M, Rollig Ch., Zappasodi P. *et al.* Covid-19 and acute myeloid leukemia: frequently asked questions. ASH Version 1.2, last reviewed April 23, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).
14. Leuk Res, 2020; 92: 106353. doi:10.1016/j.leukres.2020.106353. Disponibil la adresa: [https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353]. (accesat la 18.05.2020).
15. Savard M., Johnson N. Risks and benefits of Rituximab maintenance in elderly patients with advanced follicular lymphoma. *Blood*, 2016; 128 (22): 5329.
16. Smith E., Luminari S. The effect of Covid-19 on the management of patients with lymphoma. Lymphoma Hub. 24 martie 2020 (accesat la 20.05.2020).
17. Patekar M., Milunovic V., Jakobac K. *et al.* Bendamustine: and old drug in the new era for patients with non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Clin Croat.*, 2018; 128 (2): 5329.
18. Zimmermann M., Oehler C., Mey U. *et al.* Radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiat Oncol.*, 2016; 11 (1): 10.
19. Freeman C., Kridel R., Moccia A. *et al.* Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*, 2019; 134 (9): 761-764.
20. Liu Y, Barta S. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risks stratification and treatment. *AJH*, 2019; 94: 604-616.
21. Advani R., Bartlett N., Gordon L. *et al.* Covid-19 and Hodgkin lymphoma: frequently asked questions. ASH Version 2.1, last reviewed April 13, 2020. Disponibil la adresa: [www.hematology.org] (accesat la 19.05.2020).