



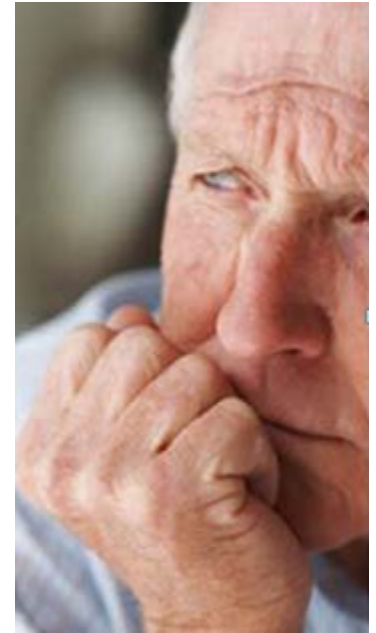
**Pacientii cu CBP- victime colaterale ale
pandemiei Covid-19**

*Floarea Mimi Nitu,
Cristina Calarasu, Costin Streba*

Introducere

Cancerul pulmonar:

- primul loc ca incidenta între tipurile de cancer la nivel mondial, reprezentând 11.6% din cazurile noi, generând 18.4% din decesele prin cancer.
- prognosticul slab este atribuit diagnosticării într-un stadiu avansat.
- agresivitatea cancerului pulmonar nu permite întârzierea diagnosticului sau a tratamentului
- *La începutul anului 2020, pentru prima dată în istoria cunoscută a lumii, o boală infecțioasă determinată de virusul SARS-COV 2 s-a răspândit pe întreg globul*
- *11 martie 2020 OMS-ul declara pandemie cu acest virus.*



2019-nCoV (devenit ulterior SARS CoV-2) este un virus de tip ARN monocatenar ce face parte din grupul coronavirusurilor, familia Coronaviridae.

- Toate coronavirusurile au caracteristici similare în ceea ce privește organizarea și expresia genomului, care codifică 16 proteine nestructurale și 4 proteine structurale:
 - proteina în formă de țeapă (spike, S)
 - proteina învelișului (envelope, E)
 - proteina membranară (M)
 - nucleocapsidă (N)
- Coronavirusurile provoacă boli cu simptome ce variază de la răceala comună până la simptome mai severe, precum Sindromul Respirator Acut Sever (SARS), Sindromul Respirator al Orientului Mijlociu (MERS) și boala cauzată de coronavirus 2019 (COVID-19).

CORONAVIRUSUL

→ pătrunde în căile respiratorii umane și infectează celulele epiteliale ale tractului respirator.

Principalele caracteristici patologice pulmonare:

- membrană hialină în cavitatea alveolară,
- hiperplazie sau excluderea celulelor alveolare de tip II,
 - congestie și edem al septului alveolar,
 - hemoragie focală și necroză a țesutului pulmonar,
- exudație din alveole cu formarea fibrozei interstițiale pulmonare .

→ poate provoca inflamație sistemică cu leziuni în mai multe organe, vizând în principal plămâni.

După stadiul acut, urmeaza modificări inflamatorii cronice ale traheei, bronhiei și alveolelor.

→ factorii inflamatori stimulează repetat și continuu epiteliul alveolar

→ un aflux de celule inflamatorii în alveolele infectate



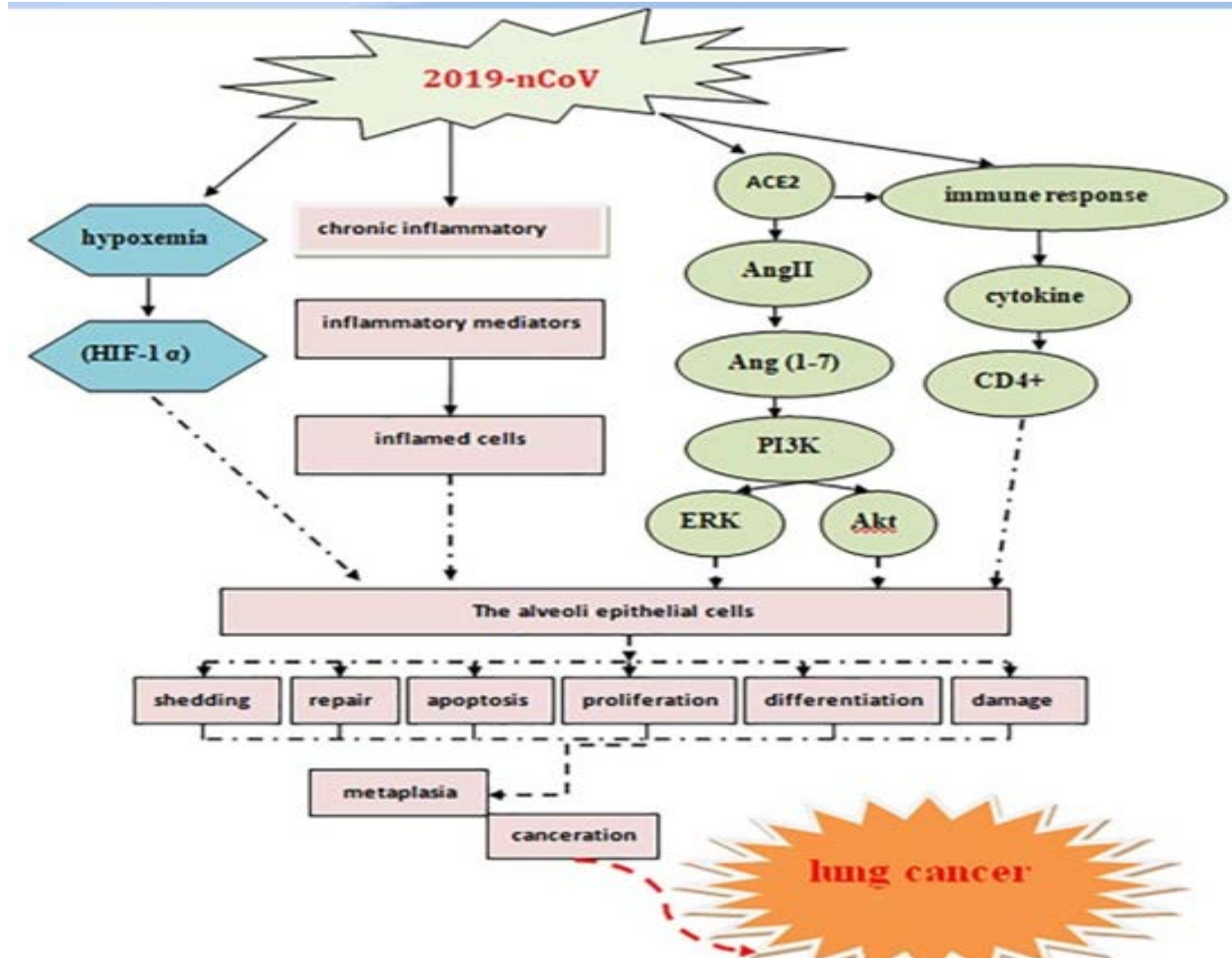
eliberarea de mediatori inflamatori



sporesc migrația fibroblastelor, proliferarea, diferențierea, rezistența la apoptoză, metaplazia și chiar cancerul celulelor epiteliale alveolare

Fibroza pulmonară din stadiul final al inflamațiilor pulmonare asociata cu o varietate de mutații genetice ,angiogeneză și risc ridicat de cancer pulmonar

The possible mechanism that n COVID-19 may increase the risk of secondary lung cancer.



Is the presence of lung injury in COVID-19 an independent risk factor for secondary lung cancer?

SARS CoV2 induce deficit imunitar care creste riscul de cancer pulmonar

- Post infectie limfocitele sensibilizate migreaza în țesuturile infectate → scăderea limfocitelor din sângele periferic → scadere sau suprimare a funcției sistemului imunitar.
- Sistemul imunitar compromis permite celulelor tumorale să scape de supravegherea imunitară.
 - incidența cancerului la pacienții cu transplant de organe este de 2-4 ori mai mare fata de populația generală.
 - numărul mic al limfocitelor T CD8 + sau CD4 + in sangele cazurilor severe de infectie si la varstnici
 - crește riscul de cancer pulmonar
 - se asociază cu o etapă ulterioară a cancerului pulmonar la diagnostic

Pacienții cu cancer au fost afectați în mod disproporționat de pandemia COVID-19.

- 1% -8% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 au avut antecedente de tumori maligne hematologice sau tumori solide.
- Datele confirmă că pacienții cu cancer
 - sunt mai susceptibili de a fi infectați cu SARS-CoV-2
 - sunt predispuși la apariția complicațiilor severe:
 - internare într-o unitate de terapie intensivă (UCI),*
 - necesitatea ventilației mecanice (VM))*
 - deces ca urmare a COVID-19, rata a mortalității de 25-30% .*

In CBP severitate mai mare a infecției cu SARS-CoV2

- Infecția cu SARS-CoV-2 in CBP determina
 - risc crescut de complicații pulmonare,
 - leziuni pulmonare severe,
 - mortalitate ridicată

datorită factorilor de risc fiziopatologici comuni

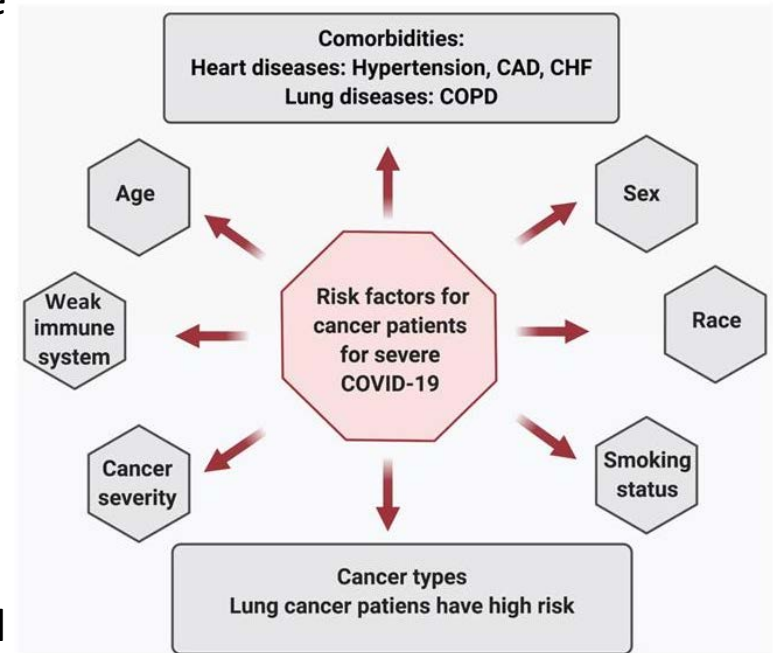
- afectarea pulmonară legată de fumat,
- comorbidități cardiovasculare și respiratorii semnificative
- vârsta avansată (peste 60ani)



induc o severitate mai mare a infecției cu SARS-CoV-2.

Pacientii cu CBP- un grup vulnerabil pentru Covid-19 sever

- Riscul cumulativ de forme severe ale COVID-19 este legat de leziunile pulmonare secundare fumatului, BPOC si cancer pulmonar, fibroza chistica, HTA si varsta >65 ani, imunodepresie secundara bolii si tratamentelor anterioare
- Exista modificari ale arhitecturii pulmonare si alveolare determinate de fumat, tratamente chirurgicale si radioterapice sau boala maligna in sine prin obstructii/stenoze si infectii adiacente
- Afectarea alveolara si depozitele de fibrina determina microtromboze locale ce cresc riscul de ARDS la pacientii cu CBP si Covid-19



Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C. *et al.* COVID-19 in patients with lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2020;31:1386-96

Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F. *et al.* COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21:914-22

ORIGINAL ARTICLE

COVID-19 in patients with lung cancer

J. Luo¹, H. Rizvi^{2†}, I. R. Preeshagul¹, J. V. Egger², D. Hoyos³, C. Bandlamudi⁴, C. G. McCarthy², C. J. Falcon², A. J. Schoenfeld^{1,5}, K. C. Arbour^{1,5}, J. E. Chافت^{1,5}, R. M. Daly^{1,5}, A. Drilon^{1,5}, J. Eng¹, A. Iqbal¹, W. V. Lai^{1,5}, B. T. Li^{1,5}, P. Lito^{1,5}, A. Namakydoust¹, K. Ng¹, M. Offin^{1,5}, P. K. Paik^{1,5}, G. J. Rieley^{1,5}, C. M. Rudin^{1,2,5}, H. A. Yu^{1,5}, M. G. Zauderer^{1,5}, M. T. A. Donoghue⁵, M. Łuksza⁶, B. D. Greenbaum³, M. G. Kris^{1,5} & M. D. Hellmann^{1,5,7*}

¹Thoracic Oncology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ²Druckenmiller Center for Lung Cancer Research, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ³Computational Oncology, Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ⁴Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Molecular Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medical Center, New York; ⁶Department of Oncological Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York; ⁷Parker Institute for Cancer Immunotherapy at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA



Available online 17 June 2020

Background: Patients with lung cancers may have disproportionately severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes. Understanding the patient-specific and cancer-specific features that impact the severity of COVID-19 may inform optimal cancer care during this pandemic.

Patients and methods: We examined consecutive patients with lung cancer and confirmed diagnosis of COVID-19 ($n = 102$) at a single center from 12 March 2020 to 6 May 2020. Thresholds of severity were defined a priori as hospitalization, intensive care unit/intubation/do not intubate ([ICU/intubation/DNI] a composite metric of severe disease), or death. Recovery was defined as >14 days from COVID-19 test and >3 days since symptom resolution. Human leukocyte antigen (HLA) alleles were inferred from MSK-IMPACT ($n = 46$) and compared with controls with lung cancer and no known non-COVID-19 ($n = 5166$).

Results: COVID-19 was severe in patients with lung cancer (62% hospitalized, 25% died). Although severe, COVID-19 accounted for a minority of overall lung cancer deaths during the pandemic (11% overall). Determinants of COVID-19 severity were largely patient-specific features, including smoking status and chronic obstructive pulmonary disease [odds ratio for severe COVID-19 2.9, 95% confidence interval 1.07–9.44 comparing the median (23.5 pack-years) to never-smoker and 3.87, 95% confidence interval 1.35–9.68, respectively]. Cancer-specific features, including prior thoracic surgery/radiation and recent systemic therapies did not impact severity. Human leukocyte antigen supertypes were generally similar in mild or severe cases of COVID-19 compared with non-COVID-19 controls. Most patients recovered from COVID-19, including 25% patients initially requiring intubation. Among hospitalized patients, hydroxychloroquine did not improve COVID-19 outcomes.

Conclusion: COVID-19 is associated with high burden of severity in patients with lung cancer. Patient-specific features, rather than cancer-specific features or treatments, are the greatest determinants of severity.

Key words: chemotherapy, COVID-19, immunotherapy/checkpoint blockade, lung cancer, small molecule agents

Provocari diagnostice

- Simptomatologia respiratorie similara in CBP si COVID-19 (tuse, dispnee, dureri toracice, inapetenta si astenia fizica) poate deruta unii pacienti care se autoizoleaza pentru a nu fi contagiosi
- Evaluarea functionala pulmonara, bronhoscopia +/- biopsie si EUS sunt proceduri generatoare de aerosoli cu potential infectant. Necesita proceduri riguroase de control al infectiilor; testarea pre-procedura pentru COVID-19 rezultand mai putine proceduri finalizate pe zi.
- Aspectele radiologice ale CBP (+/- in perioada radioterapiei) pot sugera aspectul bolii COVID-19.
- Telemedicina si incapacitatea de a examina pacientii poate rata diagnosticarea precoce a CBP cu impact negativ asupra supravietuirii.

Nota: Biopsia lichida este din ce in ce mai folosita! (modalitate neinvaziva pentru analiza moleculara- AND liber circulant tumoral, micro ARN, exosomi tumoralii etc)

Provocari terapeutice

- Pacientii cu CBP au avut intarzieri sau intreruperi ale tratamentului pentru a minimiza riscul expunerii la infectia su SARS CoV 2 a pacienților vulnerabili, imunocompromisi si pentru a atenua solicitările personalului medical, a paturilor spitalicesti, a salilor de operatii si a unitatilor de terapie intensiva .

- Similar imunoterapiei, inhibitorii de tirozinkinaza pot provoaca pneumonita interstitiala uneori dificil de diferentiat fata de aspectele din COVID-19.

- Principalele societati internationale oncologice la nivel mondial: Asociația Americana pentru Cercetarea Cancerului (AACR), ESMO, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) si Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), recomanda **vaccinarea aprobata pentru COVID-19** celor cu CBP inclusiv celor sub tratament precum chimioterapie, sau imunoterapie

Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic

A. Sud^{1†}, M. E. Jones^{1†}, J. Broggio^{2†}, C. Loveday¹, B. Torr¹, A. Garrett¹, D. L. Nicol³, S. Jhanji^{4,5}, S. A. Boyce⁶, F. Gronthoud⁷, P. Ward⁴, J. M. Handy⁴, N. Yousof⁸, J. Larkin^{9,10}, Y-E. Suh¹¹, S. Scott¹², P. D. P. Pharoah¹³, C. Swanton^{14,15}, C. Abbosh^{14,15}, M. Williams^{16,17}, G. Lyraopoulos^{2,18}, R. Houlston^{1,19} & C. Turnbull^{1,2,19*}

Abstract

Background: Cancer diagnostics and surgery have been disrupted by the response of health care services to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Progression of cancers during delay will impact on patients' long-term survival.

Patients and methods: We generated per-day hazard ratios of cancer progression from observational studies and applied these to age-specific, stage-specific cancer survival for England 2013-2017. We modelled per-patient delay of 3 and 6 months and periods of disruption of 1 and 2 years. Using health care resource costing, we contextualise attributable lives saved and life-years gained (LYGs) from cancer surgery to equivalent volumes of COVID-19 hospitalisations.

Results: Per year, 94 912 resections for major cancers result in 80 406 long-term survivors and 1 717 051 LYGs. Per-patient delay of 3/6 months would cause attributable death of 4755/10 760 of these individuals with loss of 92 214/208 275 life-years, respectively. For cancer surgery, average LYGs per patient are 18.1 under standard conditions and 17.1/15.9 with a delay of 3/6 months (an average loss of 0.97/2.19 LYGs per patient), respectively. Taking into account health care resource units (HCRUs), surgery results on average per patient in 2.25 resource-adjusted life-years gained (RALYGs) under standard conditions and 2.12/1.97 RALYGs following delay of 3/6 months. For 94 912 hospital COVID-19 admissions, there are 482 022 LYGs requiring 1 052 949 HCRUs. Hospitalisation of community-acquired COVID-19 patients yields on average per patient 5.08 LYG and 0.46 RALYGs.

Conclusions: Modest delays in surgery for cancer incur significant impact on survival. Delay of 3/6 months in surgery for incident cancers would mitigate 19%/43% of LYGs, respectively, by hospitalisation of an equivalent volume of admissions for community-acquired COVID-19. This rises to 26%/59%, respectively, when considering RALYGs. To avoid a downstream public health crisis of avoidable cancer deaths, cancer diagnostic and surgical pathways must be maintained at normal throughput, with rapid attention to any backlog already accrued.

Keywords: COVID-19; delay; diagnostics; oncology; survival

Recomandarile European Society for Medical Oncology

Prioritizarea serviciilor chirurgicale si oncologice in functie de 3 grade de risc

ESMO RECOMMENDATIONS

Cancer Patient Management During COVID-19 Pandemic

Priorities for Lung Cancer Patients

Cancer Patient Prioritisation

The tiered approach of ESMO in delivering a guidance for cancer patients during the COVID-19 pandemic is designed across three levels of priorities, namely: tier 1 (high priority intervention), 2 (medium priority) and 3 (low priority) – defined according to the criteria of the Cancer Care Ontario, Huntsman Cancer Institute and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), incorporating the information on the value-based prioritisation and clinical cogency of the interventions.

High Priority

- Patient's condition is immediately life threatening, clinically unstable and/or the magnitude of benefit qualifies the intervention as high priority (e.g. significant overall survival [OS] gain and/or substantial improvement in quality of life [QoL])

Medium Priority

- Patient's situation is non-critical but delay beyond 6 weeks could potentially impact overall outcome and/or the magnitude of benefit qualifies for intermediate priority

Low Priority

- Patient's condition is stable enough that services can be delayed for the duration of the COVID-19 pandemic and/or the intervention is non-priority based on the magnitude of benefit (e.g. no survival gain with no change nor reduced QoL)

Date îngrijorătoare

- O întârziere a intervenției chirurgicale > 6 luni determină o scădere de 5–35% a supraviețuirii la 5 ani în funcție de vârsta pacientului și de stadiul tumorii.
- Amanarea radioterapiei cu >24 de zile crește cu până la 30% riscul de progresie al CBP
- Studiile clinice asupra cancerului au înregistrat o scădere de 40-50% pacienților (SWOG Cancer Research Network) – se îngreunează accesul pacienților la primirea unor medicamente noi.
- Peste 52.000 pacienți incluse în studiile CovidSurg, din 1032 de centre din 88 țări. Pacienții din cohorta toracică cu intervenție chirurgicală au avut cea mai mare rată a mortalității specifice de 42.9% (15 din 35 de cazuri).



Every individual has the right of access to the health services that his or her health needs require. The health services must guarantee equal access to everyone, without discriminating on the basis of financial resources, place of residence, kind of illness or time of access to services

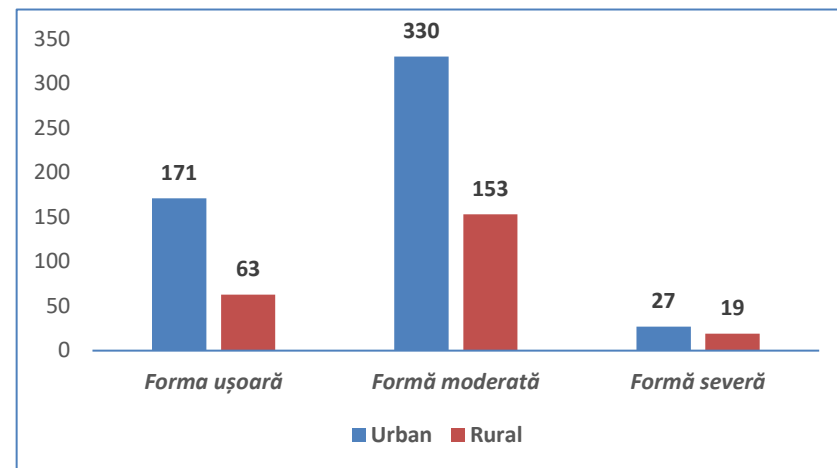
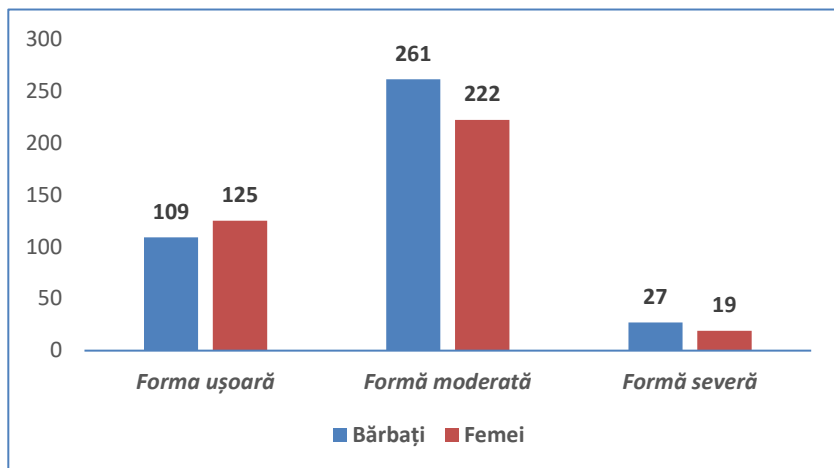
European Charter of Patients' Rights™

- COVID-19 poate fi un factor de risc al cancerului pulmonar secundar
- Pacienții cu cancer pulmonar prezintă un risc crescut de infectare cu SARS CoV2, și o severitate mai mare a bolii COVID
- Simptomatologia respiratorie similară în CBP și COVID-19 (tuse, dispnee, dureri toracice, inapetenta și astenia fizică) poate deruta unii pacienți care se autoizolează pentru a nu fi contagioși
- Pandemia SARS-CoV-2 a afectat grav pacienții cu cancer pulmonar și progresul cercetării cancerului pulmonar.

Studiu asupra simptomatologiei persistente post COVID-19, Craiova

- Am selectat 764 pacienți consecutivi diagnosticați cu infecție Sars Cov-2 prin RT-PCR în perioada 1 Octombrie – 31 Decembrie 2020, Spitalul clinic “Victor Babes” Craiova
- Pacienții au fost contactați telefonic în perioada 15.04-15.05.2021, au primit consimțământ informat și au fost de acord cu includerea în studiu
- S-au notat următorii parametri:
 - Vârstă
 - Gen
 - Mediu de proveniență
 - Număr de zile de internare
 - Formă COVID-19 (ușoară, moderată sau severă)
 - Aspect radiologic (interstițiu accentuat / aspect pneumonic / aspect bronhopneumonic)
 - Comorbidități (DZ, HTA, Obezitate, Boală renală/hepatică cronică, alte comorbidități importante)
 - Tratamentul recomandat la externare
- Telefonic s-au cerut informații despre existența și durata principalelor simptome experimentate după externare
 - fatigabilitate,
 - mialgii,
 - dispnee,
 - cefalee,
 - tuse,
 - tulburări neuro-psihiice

Rezultate



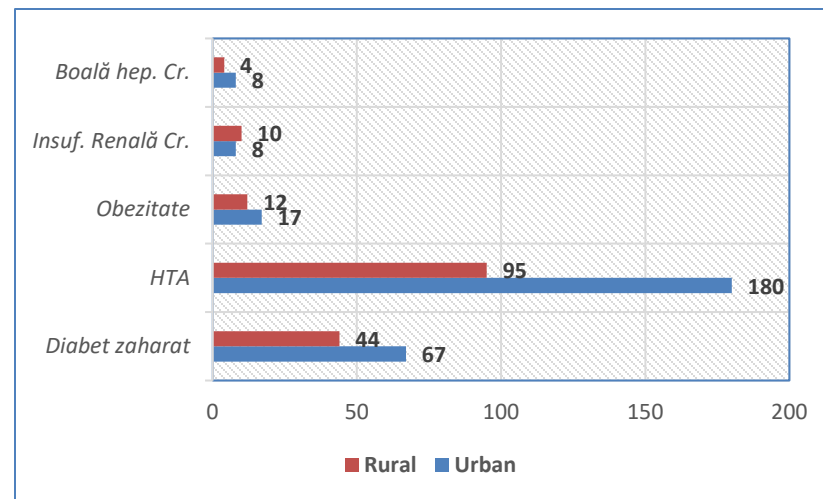
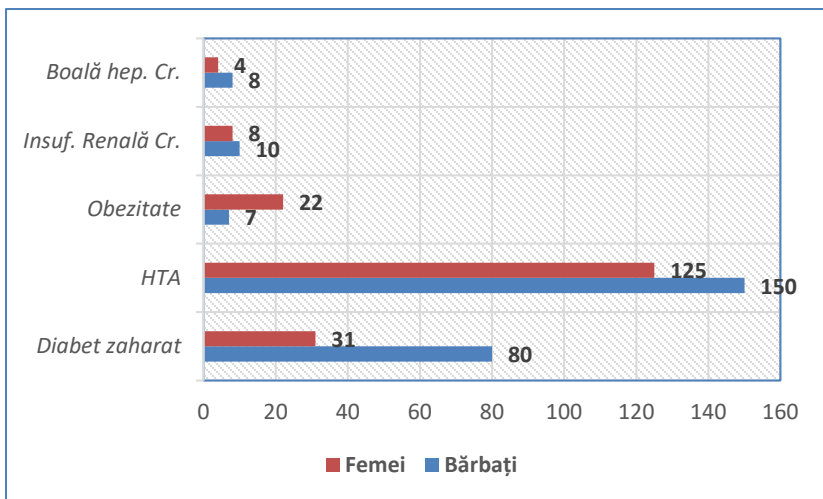
Majoritatea pacienților (483 persoane, respectiv 63,3% din lot) au fost identificați ca având forme moderate de boală (261 bărbați și 222 femei, respectiv 65,7% și 60,5%).

Nu am putut însă decela diferențe semnificative între cele două sexe sau între mediile de proveniență în ceea ce privește ponderea acestor manifestări.

Formele ușoare au putut fi atribuite unui număr de 234 pacienți (30,7%) din lotul de studiu, fără a se putea însă decela diferențe semnificative între sexe sau după mediul de proveniență.

Nu am observat diferențe semnificative nici în ceea ce privește ponderea formelor severe, atât între cele două sexe cât și în funcție de mediu (testul chi pătrat, bărbați/femei $p=0,344$; urban/rural $p=0,119$). Am identificat 46 persoane (6%) cu forme considerate severe.

Rezultate



În ceea ce privește principalele comorbidități, majoritatea cazurilor au prezentat **hipertensiune arterială** (275 pacienți, 36%).

A doua comorbiditate importantă a fost reprezentată de **diabetul zaharat tip 2** (111 pacienți, 14,52%).

De asemenea, 29 dintre acești pacienți au fost obezi (3,8% din lot, toți asociind însă DZ).

Boală renală cronică a fost înregistrată la 18 pacienți (2,35%) și afecțiuni hepatice cronice la 12 pacienți (1,6%).

Au fost de asemenea 16 pacienți **astmatici**, 8 pacienți cu **BPOC**, 5 pacienți cu **AVC sechelar**.

Am înregistrat de asemenea 4 pacienți care au decedat ulterior spitalizării (vârste 60, 65, 73 și 74 ani, 2 urban și 2 rural, cu durate de internare 8, 8, 13 și 22 zile, toți cu forme severe de boală și comorbidități asociate – doi diabetici, unul cu infarct miocardic vechi, un pacient cu SASO și AVC ischemic).

Rezultate

Pearson r – vârstă femei și durată spitalizare

Coefficient de corelație r	0.50
Interval de încredere 95%	0.42 – 0.57
P (two-tailed)	< 0.0001

Pearson r – vârstă bărbați și durată spitalizare

Coefficient de corelație r	0.35
Interval de încredere 95%	0.27 – 0.44
P (two-tailed)	< 0.0001

Am putut observa o corelație foarte puternică între vârsta pacienților și numărul de zile de spitalizare, indiferent de sexul sau mediul de proveniență al acestora (coeficient de corelație r Pearson, $p < 0,0001$).

Astfel, vârstele înaintate au necesitat spitalizare mai îndelungată, chiar și cu forme moderate sau ușoare de boală, în principal din cauza persistenței simptomatologiei specifice și a negativării mai întârziate.

Ca forme radiologice, au predominat aspectele bilaterale (476 pacienți, 62,3%), aspectul de interstițiu accentuat, specific afecțiunii, fiind întâlnit la 216 pacienți bilateral și 208 unilateral (424 pacienți, 55,5%).

Forma pneumonică a fost întâlnită la 233 pacienți (30,5%), iar cea bronhopneumonică la 100 (13%).

Am putut observa o corelație puternică între formele pneumonice și gravitatea crescută a bolii (100% din formele grave au avut aspect de pneumonie bilaterală sau bronhopneumonie, $p < 0,0001$).

În schimb, 214 pacienți cu forme ușoare de boală (91,4% din totalul formelor ușoare, 28% din lot) au prezentat radiologic interstițiu accentuat uni sau bilateral (coeficient de corelație r Pearson 0,9 $p < 0,0001$).

Rezultate

Simptom	Nr	% lot	Media zilelor	Din care...							
				Ușoară	Moderată	Severă	Diabetici	HTA	Obezi	F. Pneumonice	Spitalizare >15
Fatigabilitate	275	36,1%	22,4	94	181	13	32	104	14	121	44
Mialgii	75	9,8%	23,1	17	51	7	12	22	1	34	12
Dispnee	79	10,3%	21	15	60	4	14	32	1	37	10
Cefalee	71	9,3%	19	23	42	6	10	24	4	29	11
Tuse	62	8,1%	26,4	22	37	3	5	19	1	23	9
Tulburări neuropsihice	67	8,5%	N/A	19	46	2	8	27	4	30	12

Din lotul de studiu, 352 pacienți (46%) au raportat diferite simptome restante post-externare, cu durate medii între 19 și 26 de zile (mediana 16 zile, minim 2, maxim 30 zile). Am observat o puternică diferență între duratele medii de spitalizare și cele cu simptome restante (test t Student, $p < 0,0001$).

Durăta simptome vs. ...	Vârsta	Durăta spitalizare	Severitate boală	Forma radiologică	Diabet zaharat
Coeficient Pearson r	0.008557	-0.06014	-0.01386	-0.03059	0.005889
Interval de încredere 95%	-0.11 – 0.12	-0.18 – 0.058	-0.13 – 0.10	-0.15 – 0.09	-0.11 – 0.12
P (two-tailed)	0.88	0.32	0.82	0.61	0.92

Majoritatea pacienților care au prezentat simptome după externare, au fost internați cu forme moderate de boală. Fatigabilitatea a fost principalul simptom restant (275 de raportări), însă cel mai persistent a fost tusea (26 de zile în medie), urmat de mialgii (media de 23 zile).

COVID-19 and lung cancer have a common pathway,
say researchers

By Dr. Liji Thomas, MD, Feb.19.2021

