

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych na złośliwe nowotwory litych.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, złośliwe guzy litych, markery systemowej odpowiedzi zapalnej, nomogram.

WSTĘP

COVID-19 (od ang. *Coronavirus Disease 2019*) – ostra, zakaźna choroba układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (od ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) została po raz pierwszy rozpoznana i opisana podczas serii zachorowań, które rozpoczęły się w listopadzie 2019 roku w środkowych Chinach. W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) ogłosiła globalny charakter COVID-19. Współcześnie wiadomo, że nie wszyscy są jednakowo podatni na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 oraz rozwój pełnoobjawowej choroby COVID-19. Od początku pandemii chorych na nowotwory złośliwe wskazywano jako populację najbardziej narażoną na wystąpienie zagrażających życiu powikłań. Stwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 u chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych stanowi niewątpliwie ważny problem kliniczny oraz stawia lekarzy przed dylematem wyboru właściwego postępowania.

CELE PRACY

Głównym celem pracy jest identyfikacja czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i/lub zgonu z powodu COVID-19 w populacji chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych i - w kontekście wyżej wymienionych - określenie wartości predykcyjnej i rokowniczej szeregu biomarkerów związanych z morfologią krwi obwodowej: wartości współczynników NLR (*neutrophile-to-lymphocyte ratio*), PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*) oraz MLR (*monocyte-to-lymphocyte ratio*).

Dodatkowym celem badania jest stworzenie nomogramów celem szybkiej stratyfikacji ryzyka hospitalizacji lub zgonu z powodu infekcji SARS-CoV-2 u chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono jako retrospektywne badanie obserwacyjne. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Pacjentów z COVID-19 oraz kodów ICD-10 zidentyfikowano wszystkie przypadki potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 wśród chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych leczonych w Oddziale Onkologii Klinicznej, Poradni Onkologicznej oraz Strefie COVID-19 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Białej Podlaskiej od października 2020 roku do czerwca 2021 roku. Utworzyli oni 108-osobową grupę badaną. Grupę kontrolną numer 1 (tzw. grupa OIT) stworzyło 50 pacjentów bez wcześniejszego rozpoznania choroby nowotworowej hospitalizowanych w tym samym przedziale czasowym w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej z powodu potwierdzonej infekcji SARS-CoV-2. Grupę kontrolną numer 2 (tzw. grupa NON-OIT), stanowiło 50 chorych również bez rozpoznania choroby nowotworowej leczonych w tym samym przedziale czasowym w Strefie COVID-19 Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej z powodu potwierdzonej infekcji SARS-CoV-2.

Analizie poddano dane demograficzne oraz kliniczne.

Analiza statystyczna przeprowadzona została z użyciem programu Środowisko statystyczne R. Wykorzystano testy Chi² Pearsona, Wilcoxa i Kruskala-Wallisa, Dunna, Shapiro-Wilka oraz Browna-Forsythe'a. Ze względu na asymetrię rozkładu wielu analizowanych zmiennych ilościowych do wyrażenia tendencji centralnej wykorzystano medianę, a do oceny rozproszenia - rozstępu kwartylowego (1 i 3 kwartył). W pracy wykorzystano modele regresji logistycznej z kowariantami ilościowymi i jakościowymi. Do oceny istotności parametrów modelu przyjęto poziom istotności $p < 0,1$. Podsumowania modeli zawierają ilorazy szans oraz ich 95% przedziały

uności. Analizy ewentualnej nadmiarowości w modelu dokonano za pomocą statystyki VIF. Do celów klasyfikacji kalibrowany był poziom krytycznego prawdopodobieństwa p , przyjmując jako kryterium maksymalizację miar wrażliwości i czułości modelu. Obie miary zostały przedstawione na krzywej ROC wraz z oceną AUC. Do oceny istotności różnic pomiędzy grupami przyjęto poziom istotności 0,05.

WYNIKI

Analiza śmiertelności w grupie badanej wykazała, że ciężki przebieg infekcji SARS-CoV-2 wśród chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych był obarczony 20% ryzykiem zgonu z powodu COVID-19. W grupie kontrolnej NON-OIT ryzyko zgonu było 5-krotnie niższe i wyniosło 4%. Natomiast w grupie chorych wymagających hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii śmiertelność wyniosła 100%.

Do czynników wpływających na śmiertelność w analizowanych grupach zaliczyć należy: stan sprawności ogólnej 3-4 w skali ECOG ($p<0,001$), obecność chorób współistniejących, a w szczególności schorzeń układu krążenia ($p<0,001$) oraz otyłość ($p=0,005$). W silnej relacji ze śmiertelnością pozostaje także stopień zajęcia zmianami chorobowymi miąższu płucnego ($p<0,001$) oraz bezpośrednio z nim związany poziom saturacji krwi obwodowej tlenem ($p<0,001$). Wykazano istotny statystycznie wpływ na losy chorych wyników podstawowych oznaczeń laboratoryjnych - parametrów morfologii krwi obwodowej, stężenia CRP, D-dimerów ($p<0,001$), wartości wskaźników NLR, MLR oraz PLR ($p<0,001$).

W grupie badanej wśród 108 chorych na nowotwory złośliwe 45 osób (41,7%) wymagało leczenia w warunkach szpitalnych. Stwierdzono, iż czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 są: rozpoznanie nowotworu złośliwego płuc oraz ośrodkowego układu nerwowego ($p=0,007$) oraz stopień III-IV zaawansowania nowotworu wg TNM ($p=0,077$). Natomiast nie potwierdzono zależności pomiędzy obecnością zmian przerzutowych innych nowotworów do płuc ($p=0,4$) czy rodzajem stosowanego leczenia onkologicznego ($p=0,6$) a przebiegiem klinicznym infekcji SARS-CoV-2.

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy przebiegiem COVID-19 a obecnością specyficznych antygenów obecnych na krwinkach czerwonych warunkujących grupę krwi ($p=0,4$).

Zidentyfikowano kliniczne i laboratoryjne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 lub zgonu z powodu COVID-19. Są nimi: stan sprawności ogólnej 3-4 wg skali ECOG, liczba limfocytów, monocytów, trombocytów we krwi obwodowej, stężenie CRP oraz D-dimerów w surowicy krwi, wartość współczynników NLR, MLR i PLR, wartość współczynnika CCI. Posłużyły one stworzeniu nomogramów wspierających decyzje terapeutyczne, które można wykorzystać w codziennej praktyce klinicznej. Nomogramem z wyboru w szacowaniu ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19 jest, zdaniem autora, nomogram opracowany na modelu opartym o wartość współczynnika NLR (AUC 96,5%). Natomiast w predykcji ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 wszystkie modele wykazały porównywalną, wysoką wartość diagnostyczną (model oparty o PLR-AUC 97,7%; CRP-AUC 97,7%; NLR-AUC 97,6%; MLR-AUC 97,2%).

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie pozwoliło wysunąć następujące wnioski:

1. Ciężki przebieg infekcji SARS-CoV-2 związany jest z wysoką śmiertelnością wśród chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych.
2. Jako grupę ryzyka narażoną na ciężki przebieg COVID-19 wyodrębniono chorych na nowotwory złośliwe płuc, ośrodkowego układu nerwowego, u których proces nowotworowy

osiągnął stadium rozsiewu, obciążonych współchorobowością, w podeszłym wieku oraz w stanie sprawności 3-4 zgodnie ze skalą ECOG.

3. Markery systemowej odpowiedzi zapalnej związane z morfologią krwi obwodowej NLR, PLR, MLR mają uznaną wartość diagnostyczną i predykcyjną wystąpienia ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz ryzyka zgonu z powodu COVID-19 wśród chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych - co, niniejszym opracowaniem, potwierdzono w populacji polskiej.
4. Identyfikacja klinicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu COVID-19 u chorych na złośliwe guzy łone umożliwiła stworzenie nomogramów - uniwersalnych narzędzi wspierających decyzje terapeutyczne w codziennej praktyce klinicznej.