

Covid-19-fertőzés klinikai jelentősége tüdőrák és egyéb malignus mellkasi daganatok esetén

BOGOS KRISZTINA¹, TÖRÖK SZILVIA¹, PUCSOK MARIANN¹, CSELKO ZSUZSANNA¹, RÉNYI-VÁMOS FERENC^{1,2,3}, OSTOROS GYULA¹, DÖME BALÁZS^{1,2,3,4*}, MEGYESFALVI ZSOLT^{1,2,3,4*}

¹Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, ²Semmelweis Egyetem, Országos Onkológiai Intézet bázisán működő Mellkassebészeti Klinika, ³Országos Onkológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály, Budapest; ⁴Bécsi Orvostudományi Egyetem, Mellkassebészeti Tanszék, Bécs, Ausztria

*megosztott utolsó szerzők

Finanszírozás: A közleményhez kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal KH130356, KKP126790, 2020-1.1.6-JÖVŐ és TKP2021-EGA-33 kódszámú pályázatai támogatták. MZs az Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-20-3 és ÚNKP-20-4) támogatottja

Levelezési cím:

Dr. Bogos Krisztina, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet,
1122 Budapest, Korányi Frigyes út 1., e-mail: bogos@koranyi.hu

Közlésre érkezett:

2022. február 8.

Elfogadva:

2022. február 17.

A Covid-19-pandémia jelentős kihívások elé állította az egészségügyi ellátórendszert világszerte. A daganatos, különösen a tüdőrákos betegek magas kockázatú csoportnak minősülnek a Covid-19 megbetegedés szempontjából, ugyanis ezen betegek fogékonyabbak a fertőzésre, és nagyobb valószínűséggel alakul ki náluk súlyos megbetegedés. Az ellátórendszer kapacitásainak átcsoportosítása, a különböző iránymutatások és ajánlások kidolgozása és a lakosság növekvő mértékű átoltottsága ugyanakkor lehetővé tette az onkológiai ellátásban részesülő betegek fokozott védelmét és a terápia folytonosságát. A Covid-19-fertőzött daganatos betegek jellemzőinek feltérképezése hozzájárult személyre szabott kezelési stratégiák kidolgozásához malignus mellkasi daganatok esetén. Mindezek alapján megállapítható, hogy az ECOG performance státusz, a C-reaktív protein, a neutrofil és a procalcitonin-értékek, valamint a tumor stádiuma és a tüdőgyulladás jelenléte támpontul szolgálhat a betegség kimenetelének előrejelzésében. A Covid-19 elleni vakcinák biztonságosan alkalmazhatók tüdőrák esetén, és a megfelelő immunválasz elérése érdekében javasolt az emlékeztető dózis beadatása. *Magy Onkol 66:43-49, 2022*

Kulcsszavak: Covid-19-fertőzés, tüdőrák, mellkasi daganatok

The COVID-19 pandemic has posed significant challenges to healthcare systems worldwide. Patients with cancer, and particularly those with lung malignancies, represent a high-risk group for COVID-19 since they are more susceptible to infection and have a higher risk of severe outcomes. However, the restructuration of the healthcare environment, the development of guidelines for treatment and surveillance, and the improvement of vaccination coverage allowed adequate patient shielding and continuity of oncological care of cancer patients. By shedding light on the characteristics of COVID-19 patients with thoracic malignancies, recent studies also contributed to the development of personalized therapeutic strategies. Accordingly, several determinants were identified to predict disease outcomes. These include the ECOG performance status, the levels of C-reactive protein, neutrophils and procalcitonin, the disease stage, and the presence of pneumonia. COVID-19 vaccines are safe in patients with lung cancer. In order to obtain adequate immunization, the booster dose is recommended in these patients.

Bogos K, Török S, Pucsok M, Cselko Z, Rényi-Vámos F, Ostoros G, Döme B, Megyesfalvi Z. The clinical significance of COVID-19 in patients with lung cancer and other thoracic malignancies. Magy Onkol 66:43-49, 2022

Keywords: COVID-19 infection, lung cancer, thoracic tumors

BEVEZETÉS

Mind a tüdőrák, mind a Covid-19 jelentős közegészségügyi problémát és nagy társadalmi-gazdasági terhet jelent. A tüdőrák a leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú megbetegedés világszerte (az összes daganatos megbetegedés mintegy 11,6%-át teszi ki) és a malignus betegségekkel kapcsolatos mortalitás vezető oka (az összes daganatos haláleset 18,4%-áért felelős) [1]. A legelterjedtebb szövettani altípus az adenokarcinóma, mely az esetek mintegy 49%-áért felelős Magyarországon. Ezt követi a laphámrák (25%), valamint a fokozott áttétképzési hajlamáról ismert kissejtes tüdőrák (small cell lung cancer, SCLC; 14%) [2]. Az I. és II. stádiumú tüdőrák általában sebészileg kezelhető, míg a kezelési protokoll előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrák (non-small cell lung cancer, NSCLC) esetében összetett. Azon betegek, akiknél epidermális növekedési faktor receptor (EGFR), anaplasztikus limfóma kináz (ALK), ROS protoonkogén 1, receptor-tirozinkináz (ROS1) vagy V-raf murin szarkóma vírusos onkogén homológ b (BRAF) mutáció detektálható, célzott, személyre szabott terápiában részesülhetnek. A programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) 50%-os, vagy annál magasabb expressziója esetén pedig pembrolizumab-monoterápia vagy biomarkertől függetlenül is pembrolizumab-platina kombinációs terápia javasolt első vonalbeli kezelésként.

A tüdőrák mellett egy másik jelentős egészségügyi probléma a 2019-es év végén jelentkező koronavírus-betegség 2019 [Covid-19]. 2019. december végén Kínában, a Hubei tartománybeli Vuhanban több egészségügyi létesítmény is beszámolt egy ismeretlen eredetű tüdőgyulladásos megbetegedésről, melyet – mint később kiderült – egy új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 okozott. A SARS- és MERS-betegekhez hasonlóan ezen páciensek is a vírusos tüdőgyulladás, láz, köhögés, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, valamint kétoldalú tüdőinfiltráció tüneteit mutatták [3]. 2021 végéig több mint 288 millió esetet jelentettek világszerte, és több mint 5,44 millió SARS-CoV-2-höz kapcsolódó haláleset történt [4]. Az Egészségügyi Világszervezet hivatalosan 2020. március 11-én minősítette globális szintű pandémiának a Covid-19-járványt.

COVID-19 SURVEILLANCE RENDSZER MAGYARORSZÁGON

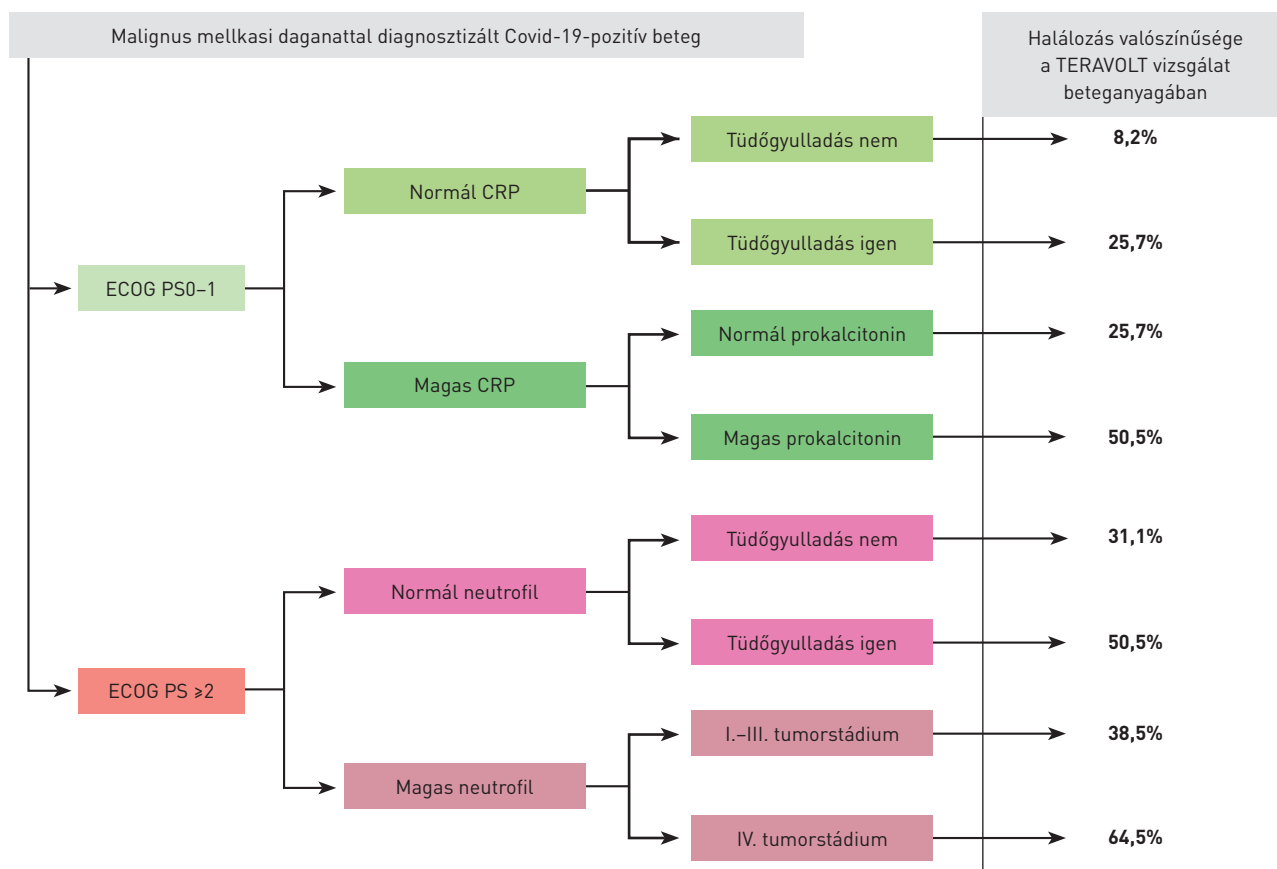
2020. március 11-én az Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI) egészségügyért felelős államtitkársága a Covid-19 surveillance rendszer kifejlesztésével és működtetésével az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetet bízta meg. A surveillance rendszer célja, hogy demográfiai és járványügyi adatokat gyűjtsön kórházban kezelt Covid-19-fertőzött betegekről és azok kontaktjairól, prospektív módon kövesse őket a tünetek kezdetétől a betegség végéig, valamint értékelje a betegség lefolyását az alkalmazott kezelés alapján. A rendszerben 2021. novemberig több mint 28 000 beteg adatai kerültek rögzítésre. A tünetek jelentkezésétől a kórházi kezelés kezdetéig átlagosan 3 nap telt el. A kórházi kezelés kezdetétől a gyógyulttá nyilvánításig eltelt átlagos idő 20 nap, míg a halál 16 nap volt. Az intenzív osztályos kezelés

időtartama átlagosan 27 nap volt a gyógyult és 11 nap az elhunyt személyek esetében. Kiemelendő, hogy a rendszerben rögzített adatok szerint a kórházi ápolásban részesülő betegek 6%-a került intenzív osztályra. Az intenzív osztályon kezeltek 59%-a gépi lélegeztetésben részesült, akiknek 23%-a gyógyult meg. Az elemzett adatok alapján szinte valamennyi krónikus társbetegség növeli a súlyos/kritikus állapot kialakulásának lehetőségét, legjelentősebb mértékben a krónikus légzőszervi betegség, a magasvérnyomás-betegség és a krónikus májbetegség. Ugyanakkor nincs kimutatható hatása a betegség lefolyására a vérképző szervi és az immunbetegségnek. A jelenleg rendelkezésre álló adatok mellett azonban további genetikai és egyéb tényezők vizsgálata szükséges annak felderítésére, hogy mik befolyásolják a Covid-19-hez kapcsolódó súlyos állapot kialakulását.

A COVID-19-BEN SZENVEDŐ TÜDŐRÁKOS BETEGEK EPIDEMIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI

Számos tanulmány kimutatta, hogy a Covid-19-ben szenvedő daganatos betegeknél – kiváltképpen malignus hematológiai megbetegedések, tüdőrák vagy metasztatikus daganatok esetén – jelentősen nagyobb a súlyos megbetegedés kialakulásának kockázata, nagyobb a kórházi kezelésre, valamint invazív gépi lélegeztetésre szoruló aránya, és végső soron magasabb a halálozási arány is [5, 6]. Ennélfogva, a rosszindulatú mellkasi daganattal rendelkező páciensek a Covid-19 betegség szempontjából magas kockázatú csoportnak minősülnek tekintettel életkorukra, meglévő társbetegségeikre, dohányzási státuszukra, a már meglévő tüdőkárosodásra, valamint az alkalmazott daganatellenes terápiára. Luo és mtsai ugyanakkor megállapították, hogy a betegség lefolyásának meghatározó tényezői nagyrészt beteg- és nem pedig daganatspecifikus jellemzők [7]. Ennek megfelelően, a Covid-19 súlyosságát befolyásoló legfontosabb tényezők a dohányzási előzmény, a COPD és a pangásos szívelégtelenség voltak, míg a daganatspecifikus jellemzők, mint például a korábbi mellkasi műtét/sugárkezelés és a közelmúltban alkalmazott célzott terápiák nem befolyásolták a betegség súlyosságát [7]. Ami a terápiás megközelítéseket illeti, azt találták, hogy a közelmúltban (a Covid-19 diagnózisát megelőző 6 héten belül) kemoterápiával kombinált vagy monoterápiában alkalmazott PD-(L)1-gátlás nem jár együtt a Covid-19 fokozott súlyosságával. Kemoterápiás kezelés hatására azonban egy statisztikailag nem szignifikáns trend volt megfigyelhető a magasabb halálozási arány irányába. Végül megvizsgálták a célzott terápiás szerek hatását, és azt találták, hogy a tirozinkináz-inhibitor (TKI) kezelés nem befolyásolja a Covid-19 lefolyásának súlyosságát [7]. Hangsúlyozandó azonban, hogy jelenleg csak kevés információ áll rendelkezésünkre a különböző terápiás megközelítések és a SARS-CoV-2 vonatkozásában.

A TERA-VOLT (Thoracic canCERs international coVid 19 cOLlaboraTion) egy multicentrikus, prospektív, beavatkozás nélküli vizsgálat, melyben azon paramétereket keresték és



1. ÁBRA. Halálozás valószínűsége malignus mellkasi daganattal diagnosztizált Covid-19-pozitív betegeknek a TERAVOLT vizsgálat beteganyagában [8]. A legfontosabb befolyásoló tényezőknek az ECOG performance státusz (PS), a CRP, a neutrofil- és a prokalcitoninértékek, valamint a tumor stádiuma és a tüdőgyulladás jelenléte bizonyultak. Az ábra Whisenant és mtsai közleménye alapján készült [8]. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CRP: C-reaktív protein

értékeltek, amelyek befolyásolják a Covid-19-fertőzés mortalitásra gyakorolt hatását rosszindulatú mellkasi daganatos betegek körében [8]. A világ 19 országából több mint 1500 beteget vontak be a vizsgálatba 2020 márciusa és 2021 áprilisa között. Az elemzések alapján a szerzők 24,2%-os – vélhetőleg Covid-19-hez köthető – halálozási arányról számoltak be és azonosították a halálozás fő meghatározó tényezőit, melyek kellő feltérképezése hozzájárulhat a betegség kimenetelének megállapításához. Ezek az ECOG performance státusz (PS), a tumorstádium (a Covid-19 diagnózisakor), a neutrofilszám, a prokalcitoninszint, a C-reaktív fehérje (CRP) mennyisége, valamint a tüdőgyulladás megléte vagy hiánya voltak. Ezen tényezők mellett az életkor is jelentősen befolyásolta a betegség kimenetelét. A legerősebb összefüggést a mortalitással az ECOG-PS 0–1 vs. 2 között találták. Rossz ECOG-PS stádiumú betegek esetében a neutrofilszám, majd a tumor stádiuma, míg az alacsonyabb ECOG-PS esetén a szérum-CRP és a prokalcitoninszint bizonyult még a legerősebb befolyásoló tényezőnek. Ezen adatok alapján kidolgoztak

egy következtetési algoritmust [1. ábra], és javaslat született a TERAVOLT nomogram alkalmazására is, mely – a fenti paramétereket score rendszerbe sorolva – alkalmas lehet a Covid-19-fertőzött tüdőrákos betegek halálozási rizikójának becslésére [8]. Fontos megjegyezni, hogy az újabb vírusvariánsok és a tüdőrákos Covid-19-halálozás összefüggései további vizsgálatokat igényelnek. Ismert, hogy a jelenleg tomboló omikron variáns bár jóval fertőzőbb, de lefolyásában enyhébb, így feltehetőleg a daganatos betegek Covid-19 okozta halálozása tekintetében is kevésbé okoz fatális kimenetelt.

A TÜDŐRÁKOS BETEGEK SARS-COV-2-FERTŐZÉSRE VALÓ HAJLAMA

A SARS-CoV-2-fertőzés első lépése a virális tüskefehérje kötődése a gazdaszervezet ACE2 (Angiotenzin Konvertáló Enzim 2) receptorához, melyet a vírus proteolitikus hasítása követ, lehetővé téve ezáltal a célsejtbe való bejutást [9]. Az ACE2 felelős az angiotenzin II (AngII) angiotenzin [1-7]-té történő átalakításáért. Az Ang [1-7]-ről kimutatták, hogy je-

lentős szerepet játszik a tüdő malignusan transzformálódott sejtjei növekedésének gátlásában [10]. Annak ellenére, hogy kritikus szerepe van a vírusfertőzés kiváltásában, nemrég kimutatták, hogy az ACE2 csak alacsony szinten fejeződik ki az emberi tüdőben [11, 12]. Ezzel ellentétben, az ACE2 rendszerint erősen expresszálódik különböző NSCLC-sejtvonalakban és TCGA (The Cancer Genome Atlas) daganatokban [12–14]. Ugyanakkor Zhang és mtsai szerint az NSCLC-betegek ACE2-expressziója szignifikánsan különbözik az életkor, a TP53-mutációs státusz, a szövettani altípus, a dohányzási szokások és a daganat stádiuma szerint [15]. Mindemellett az ACE2 expressziós szintje nagymértékben összefügg az immunsejtek infiltrációjával, valamint az immunellenőrző pontok kifejeződésével is. Nevezetesen, az ACE2-szint negatív összefüggést mutatott a PD-1-, PD-L1-, PD-L2- és LAG-3-expresszióval tüdő-adenokarcinómás betegekben, de pozitív korrelációt találtak a PD-L1-expresszióval laphámrák esetén [15]. Összességében az ACE2 magas expressziója kedvező prognózissal társul tüdőrákban [12, 15], de súlyosabb Covid-19-fertőzésre hajlamosíthat. Mind a furin, mind a transzmembrán proteáz szerin 2 (TMPRSS2) nélkülözhetetlen a SARS-CoV-2 proteolitikus aktiválásához a légúti sejtekben [16]. A furin expressziója prognosztikai faktorként vagy a tumorprogresszió markereként is használható, mivel több olyan fehérje hasításáért felelős, amelyek szorosan kapcsolódnak a daganatok kialakulásához [17, 18]. Mbikay és mtsai kimutatták, hogy a furin magas expressziós szintet mutat tüdődaganatokban, és szorosan összefügg a tüdőrák kialakulásával [19]. Ezzel ellentétben a TMPRSS2 expressziója szignifikánsan csökkent a tüdőrákos mintákban a normál szövethez képest, és az alacsonyabb TMPRSS2-expresszió rossz prognosztikus tényezőnek bizonyult ezen betegekben. Kiemelendő, hogy a TMPRSS2 kifejeződése jelentősen csökken a SARS-CoV-fertőzés hatására is [14, 20].

TÜDŐDAGANATOS BETEGEK KIVIZSGÁLÁSA ÉS KEZELÉSE A COVID-19-JÁRVÁNY IDEJÉN

A Covid-19-világjárvány jelentős kihívásokat hozott a tüdődaganatos betegek ellátásában. A lehetséges vírusexpozíció csökkentését és az egészségügyi erőforrások újraelosztását célzó intézkedések hatására a tüdőráksűrűségek száma világszerte jelentősen visszaesett. Továbbá, a sebészeti tevékenység szintén visszaszorult, ami jelentős változáshoz vezetett a korai stádiumú daganatok kezelési protokolljában [21]. Mindemellett, a járvány korai szakaszában az orvosi ellátásban tapasztalható nehézségek következtében megemelkedett a tüdőrákkal (és leginkább az előrehaladott stádiummal) diagnosztizáltak száma [22, 23]. Ennek eredményeként a kutatók a tüdőrák okozta halálozások 5%-os növekedését prognosztizálják az Egyesült Királyságban a következő 5 évben [24]. A járványhoz kapcsolódó további kihívás a tüdőrák progressziójának és a terápiával összefüggő tüdőgyulladás radiológiai jellemzőinek megkülönböztetése a Covid-19 betegségtől [25].

A Covid-19-pandémia idején az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológia és Sugárterápia Tagozatának ajánlását figyelembe véve a tüdőrák, illetve a malignus pleurális mezotelióma gyanúja esetén a megfelelő diagnosztikus vizsgálatokat (hörgőtükrözés, CT-vezérelt biopszia, egyéb invazív és nem invazív mintavételek, valamint patológiai és molekuláris genetikai vizsgálatok) haladéktalanul el kell végezni [26]. A mellkasi onkoteamek működését, lehetőség szerint a telekommunikációs csatornák igénybevételével szükséges lebonyolítani. Az onkoteam által javasolt szükséges kezelési metódusoknak haladéktalanul érvényt kell szerezni. Vonatkozik ez a szisztémás gyógyszeres kezelésekre, reszekciós műtétekre és a sugárterápiára is [26].

Az ESMO (European Society for Medical Oncology) megfelelő irányelveket és ajánlásokat dolgozott ki tüdőrákos betegek kezelésére a Covid-19-világjárvány idejére [27]. Ezen ajánlások fő célja, hogy az elérhető információkat beépítsék a mindennapi klinikai gyakorlatba a különböző beavatkozások prioritizálásával, többszintű megközelítést alkalmazva. A daganatos betegek kezelésére vonatkozó útmutatás három prioritási szintre épül: magas (1. szint), közepes (2. szint) és alacsony prioritású (3. szint) beavatkozás. A magas prioritású csoportban a beteg állapota életveszélyes, klinikailag instabil, és/vagy az alkalmazott terápia várható haszna kiemelt fontosságúnak minősíti a beavatkozást. A közepes prioritású kategóriában a beteg állapota nem kritikus, de a terápia ó hetet meghaladó késleltetése potenciálisan befolyásolhatja a végső kimenetelt, és/vagy a terápia lehetséges haszna alapján közepes prioritásúnak minősül. Az alacsony prioritású betegek állapota kellően stabil ahhoz, hogy az ellátás a Covid-19-világjárvány ideje alatt bizonyos mértékig halasztásra kerüljön, és/vagy a beavatkozás a haszon mértéke alapján nem élvez prioritást. Az általános, pandémia idején érvényes ajánlások mellett az ESMO kitér arra is, milyen kezelésben részesüljön egy SARS-CoV-2-fertőzött tüdőrákos beteg. Ajánlásaik alapján a (neo)adjuváns immunellenőrzőpont-gátló (ICI) kezelést a javallott indikációban SARS-CoV-2-fertőzés hiányában nem szabad visszatartani vagy elhalasztani azon betegeknél, akiknél a kezelés jelentős túlélési előnyökkel jár. Azoknál a pácienseknél, akiknél a SARS-CoV-2-teszt pozitív, ezen terápiát a gyógyulásig el kell halasztani. PD-L1-pozitív NSCLC-ben, ahol egyértelmű túlélési előnyt eredményezett a kezelés, az ICI-kezelést meg kell szakítani a Covid-19 miatt. A terápia újrakezdése Covid-19-ből való teljes felépülés, negatív PCR-teszt után megfontolandó. Az ICI és a citotoxikus kemoterápia kombinációja a betegek rizikófaktorai és preferenciái alapján mérlegelhető abban az esetben, ha várhatóan jelentősen megnöveli a beteg teljes túlélését. Általánosságban elmondható, hogy a Covid-19 akut kinetikája miatt megfontolandó a TKI-terápia mellőzése azoknál a betegeknél, akik onkológiailag stabilak, egészen a beteg SARS-CoV-2-fertőzésből való gyógyulásáig. A TKI-kezelést ugyanakkor nem javallott megszakítani kevésbé súlyos Covid-19-ben szenvedő betegeknél vagy azoknál, akiknek

előrehaladott, onkogénfüggő daganatuk van, ha a TKI-terápia szüneteltetése következtében nagy a daganatos progresszió kockázata. II–III. stádiumú NSCLC-ben adjuváns kemoterápia (a III. stádiumban egyidejű vagy szekvenciális sugárterápiával) olyan fiatal betegek számára javasolt, akiknek nincs jelentős kísérőbetegsége. A sebészeti erőforrások hiánya esetén a neoadjuváns kemoterápia, majd a műtét megfontolandó a betegek jól kiválasztott alcsoportjaiban. Az adjuváns vagy definitív radioterápiában részesülő betegeknél fennáll a Covid-19 súlyos szövődményeinek kockázata, így a Covid-19-világjárvány idején a kezelés csökkentett frakcióban alkalmazandó. A Covid-19-cel diagnosztizált tüdőrákos betegek esetében a kuratív mellkasi radioterápia folytatását egyéni mérlegelés alapján javasolják. A nagy dózisú szteroidok potenciális kockázati tényezőt jelenthetnek a SARS-CoV-2-vel fertőzött daganatos betegek mortalitásában. Ezért 3–4. fokú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésének szükségessége esetén, lehetőség szerint másik immunszuppresszáns alkalmazása javasolt [27].

A COVID-19-VAKCINÁK BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS HATÉKONYSÁGA TÜDŐRÁKOS BETEGEKNÉL

A vakcinák biztonságossági profilja malignus betegségben szenvedők esetében (beleértve azokat is, akik immunterápiás kezelésben részesülnek) hasonló az egészséges kontrollcsohoz [28]. A hatékonyságot illetően ugyanakkor kimutatták, hogy az mRNS-oltások hatékonysága kismértékben csökkenhet tüdőrákos betegeknél az egészséges egyénekhez képest (a szerokonverzió 92% vs. 100%) [29], és a kialakult védettség időtartama is rövidebb. A kemoterápiás kezelésben részesülők esetén alacsonyabb szeropozitivitási arányok voltak észlelhetők, mint a biológiai és immunterápiás ágensekkel kezelt betegeknél (73% versus 90%) [30]. A legmagasabb immunoglobulin G titereket az mRNS-1273 vakcinával (Moderna) érték el, melyet a BNT162b2 vakcina (Comirnaty, BioNTech/Pfizer) és az egyszeri dózisú Ad26.COVS2 vakcina (Janssen, Johnson & Johnson) követett [31]. Addeo és mtsai gyenge antitestválaszt észleltek az oltás első dózisa után daganatos betegeknél, a második adag beadása után 3 héttel azonban szignifikáns antitestválaszt figyeltek meg az mRNS-alapú SARS-CoV-2-vakcinákkal (94%-os szerokonverzió) oltott egyénekben [32]. A közelmúltban a VOICE tanulmány értékelte a daganattelenes terápia hatását a Covid-19 elleni védőoltások biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan. A tanulmány megerősítette, hogy az mRNS-1273 vakcina biztonságos az aktív kezelés alatt álló betegeknél, és az oltás hatására magas szerokonverziós ráta tapasztalható. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a betegek egy jelentős részénél (6,9% az immunterápiás kohorszban, 16,2% a kemoterápiás kohorszban és 11,2% a kemoimmunterápiás kohorszban) nem alakult ki megfelelő antitestválasz [33]. Gounant és mtsai egy másik tanulmányában az immunválasz hiányát összefüggésbe hozták az életkorral és a hosszú távú kortikoszteroid-kezeléssel [34]. Érdekes módon egy harmadik

vakcinadózis 88%-os immunválaszt eredményezett azoknál, akiknél tartósan alacsony antitesttiter volt megfigyelhető. Lopez és mtsai azt találták, hogy a BioNTech/Pfizer és az AstraZeneca vakcina a delta variáns ellen csökkent hatékonyságot mutat [35].

A SARS-COV-2-VÍRUSFERTŐZÉS ÉS A (TÜDŐ)DAGANATOK KÖZÖS JELLEMZŐI

A malignusan transzformálódott sejtek és a kórokozók (beleértve a SARS-CoV-2-t is) hasonló molekuláris mechanizmusokat alkalmaznak, hogy elkerüljék az apoptózist és az immunrendszer általi felismerést [36]. Mivel a vírusok túlélése nagymértékben függ a replikációs rátától, képesek a sejtciklus módosítására [37], akár csak a malignus sejtek. Továbbá – a daganatsejtekhez hasonlóan – számos vírus felhasználja a gazdaszervezet DNS-javító mechanizmusait, hogy elősegítse a replikációt azáltal, hogy DNS-károsító fehérjéket toboroz a replikációs központokba, vagy a helyreállító útvonalak elnyomásával gátolja az apoptózist [38]. A daganatsejtek hajlamosak átprogramozni energiatermelésüket, és inkább a glikolízisre támaszkodnak az oxidatív foszforiláció helyett. Hasonlóképpen, a vírusfertőzés is metabolikus változásokat indukál a gazdasejtekben, hogy megkönnyítse ezáltal saját replikációját [39]. A hiszton-metiltranszferázok és deacetilázok által kiváltott epigenetikai változásokról szintén kimutatták, hogy mind a vírusfertőzés, mind a daganatok progressziója szempontjából kulcsfontosságúak lehetnek [40]. Tekintettel arra, hogy ezen változások reverzibilisek, számos kutatás célkitűzése a Covid-19 által indukált epigenetikus változások feltérképezése. Az intenzív osztályokon kezelt Covid-19-betegeknél rendszerint akut légzési distressz (ARDS) és citokinfelszabadulási szindróma alakul ki, amelyet a tüdő gyors és kiterjedt gyulladása jellemez [41]. Emellett a gyulladás hatással van a daganatok körüli mikrokörnyezetre is, hozzájárulva a daganatsejtek proliferációjához, túléléséhez és migrációjához. Ezzel összhangban, a Covid-19-betegek vérmintáiban számos olyan citokin emelkedett mennyiségben található, melyek hozzájárulnak a tumorprogresszióhoz (pl. interleukinok, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP1, MIP-1a és b, CCL2, CXCL10, TNF- α) [42]. Korábban megállapították, hogy a daganatsejtek maguk is szekretálnak olyan proangiogén faktorokat, melyek lehetővé teszik az 1–2 mm átmérő feletti tumorok számára, hogy saját érhalózatot képezzenek, hozzájárulva ezáltal a növekedésükhöz szükséges mennyiségű oxigénhez és tápanyaghoz. A vírusok szerepe az angiogenezis szabályozásában szintén régóta ismert jelenség. Ezzel összhangban, a Covid-19 következtében elhunytak tüdőszövetében mind a bimbózó, mind az intusszuszeptív angiogenezis (IA) morfológiai és molekuláris jellemzői nagyobb mértékben azonosíthatók, mint a nem fertőzött kontrolltüdőben vagy a H1N1-fertőzött tüdejében (pl. emelkedett HIF1A-, VEGFA-, FGF2-, FGFR2-, PDGFA-szintek jellemzők). Kiemelendő, hogy az IA mértéke Covid-19-fertőzött tüdőben összefüggést mutatott a kórházi kezelés hosszával [43, 44].

Ezenkívül a VEGFC (a limfangiogenezis kulcsmolekulája) fokozott kifejeződését is megfigyelték Covid-19-betegeknél [43]. Tutuncuoglu és mtsai további több száz humán fehérvérjéti azonosítottak a SARS-CoV-2 célpontjaként, amelyek fontos szerepet játszanak a fent említett folyamatokban [45]. Vizsgálatuk eredményeként különféle daganattípusok kezelésében alkalmazott hatóanyagok széles körét kezdték vizsgálni, mint potenciális Covid-19 elleni szereket [46].

A SARS-COV-2-FERTŐZÉS ÉS A TÜDŐDAGANAT KÖZÖTTI LEHETSÉGES OK-OKOZATI ÖSSZEFÜGGÉS

A SARS-CoV-2-fertőzés és a különböző malignus megbetegedések közös jellemzői alapján felmerül a kérdés, hogy a Covid-19 által kiváltott elváltozások esetleg elősegíthetik-e a tüdőrák kialakulását. Ismert, hogy az ACE2 többféle daganatellenes hatást is közvetít. Így a SARS-CoV-2-fertőzés hatására lecsökkent szabad ACE2-szint és a következményes AngII-felhalmozódás közvetlenül elősegítheti a tumor progresszióját [47, 48]. Ezenkívül, a Covid-19-hez kapcsolódó hipoxémia megnövekedett HIF1A-expressziót eredményezhet, amely szerepet játszhat a tüdőrák angiogenezisének, inváziójának és áttétképzési potenciáljának szabályozásában. A Covid-19-ben szenvedő betegek tüdőmintáinak szövettani elemzése számos elváltozást feltárt az érrendszer morfológiájában és működésében, beleértve az endotélsejtek közötti kapcsolatok megszakadását, és a bazális membránról való leválásukat [49]. Ezeket a változásokat rendszerint megnövekedett mikrovaskuláris permeabilitás, prokoaguláns és proinflammatorikus folyamatok aktiválódása követi, amelyek elősegíthetik mind a citokinvihar kialakulását, mind a véráram útján történő áttétképzést [50–52]. Emellett a SARS-CoV-2 hosszú távú expozíciója elősegítheti, hogy a sejtek olyan metabolikus és transzkripciósi változásokon menjenek keresztül, amelyek epiteliális-mezenhimális átmenetet (EMT) indukálhatnak, ezáltal

fokozva a migrációs és az inváziós aktivitást [11]. Tsoukalas és mtsai kimutatták, hogy az EMT jelenléte korrelál a tüdőrákos betegek prognózisával és a betegek teljes túlélésével [53]. Továbbá, a SARS-CoV-2-vel fertőzött betegekben a daganatsejtek könnyen elkerülhetik a gyenge immunrendszer általi felismerést [54]. Végezetül pedig kiemelendő, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés hatására az alveoláris térben hialinmembrán képződhet, mely alveoláris ödéma kialakulásához, és következményes intersticiális tüdőfibrózishoz vezethet. Ezen krónikus gyulladásos reakciók sejtproliferációhoz, laphámsejtes atípusos hiperpláziához, metapláziához és esetleges malignus transzformálódáshoz vezethetnek. Fontos azonban kiemelni, hogy jelenleg nincs bizonyíték a Covid-19-fertőzés és a tüdőrák közötti közvetlen kapcsolatra, és a fent említett állítások mindegyike hipotetikus.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdőrákos betegek fogékonyabbak a SARS-CoV-2-fertőzésre, és nagyobb valószínűséggel alakul ki náluk súlyos Covid-19-megbetegedés. Az ECOG PS, a CRP, a neutrofil- és a procalcitoninértékek, valamint a tumor stádiuma és a tüdőgyulladás jelenléte támpontul szolgálhat a betegség kimenetelének előrejelzésében malignus mellkasi daganattal diagnosztizált Covid-19-pozitív betegek esetén. Tekintettel a különböző terápiás ágensek és a vírusfertőzés okozta keresztreakciókra, ezen betegek kezelése fokozott odafigyelmet igényel a daganatellenes szerekek alkalmazását illetően. A Covid-19 elleni vakcinák biztonságosan alkalmazhatók tüdőrák esetén, és a megfelelő immunválasz elérése érdekében javasolt a harmadik, emlékeztető dózis beadatása. A Covid-19 indukálta molekuláris változások feltérképezése hozzájárulhat a klinikai kép jobb megértéséhez és ezáltal a malignus daganatban szenvedő SARS-CoV-2-pozitív betegek hatékonyabb kezeléséhez.

IRODALOM

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424, 2018
- Bogos K, Kiss Z, Galfy G, et al. Lung cancer in Hungary. *J Thorac Oncol* 15:692–699, 2020
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, et al. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol* 45:100618, 2020
- <https://ourworldindata.org/>
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 10:783–791, 2020
- Lemos AEG, Silva GR, Gimba ERP, et al. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac Cancer* 12:2637–2647, 2021
- Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 31:1386–1396, 2020
- Whisenant JG, Baena J, Cortellini A, et al. A definitive prognostication system for patients with thoracic malignancies diagnosed with COVID-19: an update from the TERAVOLT registry. *J Thorac Oncol*, 2022, doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.015
- Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:3–20, 2022
- Gallagher PE, Tallant EA. Inhibition of human lung cancer cell growth by angiotensin-[1-7]. *Carcinogenesis* 25:2045–2052, 2004
- Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res* 31:126–140, 2021
- Ren P, Gong C, Ma S. Evaluation of COVID-19 based on ACE2 expression in normal and cancer patients. *Open Med (Wars)* 15:613–622, 2020
- Zhang H, Quek K, Chen R, et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 reveals the susceptibility of COVID-19 in non-small cell lung cancer. *J Cancer* 11:5289–5292, 2020
- Kong Q, Xiang Z, Wu Y, et al. Analysis of the susceptibility of lung cancer patients to SARS-CoV-2 infection. *Mol Cancer* 19:80, 2020
- Zhang Y, Fan L, Yao R, et al. ACEs family genes: Important molecular links between lung cancer and COVID-19. *Clin Transl Med* 11:e615, 2021
- Bestle D, Heindl MR, Limburg H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance* 3: e202000786, 2020
- Basak A, Chen A, Scamuffa N, et al. Blockade of furin activity and furin-induced tumor cells malignant phenotypes by the chemically synthesized human furin prodomain. *Curr Med Chem* 17:2214–2221, 2010

18. Scamuffa N, Sfaki F, Ma J, et al. Prodomain of the proprotein convertase subtilisin/kexin furin (ppFurin) protects from tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis* 35:528–536, 2014
19. Mbikay M, Sirois F, Yao J, et al. Comparative analysis of expression of the proprotein convertases furin, PACE4, PC1 and PC2 in human lung tumours. *Br J Cancer* 75:1509–1514, 1997
20. Liu X, Liu B, Shang Y, et al. Decreased TMPRSS2 expression by SARS-CoV-2 predicts the poor prognosis of lung cancer patients through metabolic pathways and immune infiltration. *Aging (Albany NY)* 14:73–108, 2022
21. Martinez-Hernandez NJ, Caballero Silva U, Cabanero Sanchez A, et al. Effect of COVID-19 on thoracic oncology surgery in Spain: A Spanish Thoracic Surgery Society (SECT) survey. *Cancers (Basel)* 13:2897, 2021
22. Park JY, Lee YJ, Kim T, et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer* 20:1040, 2020
23. Van Haren RM, Delman AM, Turner KM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer screening program and subsequent lung cancer. *J Am Coll Surg* 232:600–605, 2021
24. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 21:1023–1034, 2020
25. Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Paredes-Rodriguez P, et al. Challenges in management of patients with lung cancer in times of COVID-19: An imaging perspective. *Clin Lung Cancer* 21:568–570, 2020
26. EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológiai és sugárterápia Tagozatának ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban. 2020
27. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol* 31:1320–1335, 2020
28. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, et al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol* 22:581–583, 2021
29. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. *JAMA Oncol* 7:1133–1140, 2021
30. Waldhorn I, Holland R, Goshen-Lago T, et al. Six-month efficacy and toxicity profile of BNT162b2 vaccine in cancer patients with solid tumors. *Cancer Discov* 11:2430–2435, 2021
31. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell* 39:1081–1090, 2021
32. Addeo A, Shah PK, Bordry N, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell* 39:1091–1098, 2021
33. Oosting SF, van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemioimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 22:1681–1691, 2021
34. Gounant V, Ferre VM, Soussi G, et al. Efficacy of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 vaccine in patients with thoracic cancer: A prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses. *J Thorac Oncol* 17:239–251, 2022
35. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med* 385:585–594, 2021
36. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov* 12:31–46, 2022
37. Yuan X, Yao Z, Wu J, et al. G1 phase cell cycle arrest induced by SARS-CoV 3a protein via the cyclin D3/pRb pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37:9–19, 2007
38. Xu LH, Huang M, Fang SG, et al. Coronavirus infection induces DNA replication stress partly through interaction of its nonstructural protein 13 with the p125 subunit of DNA polymerase delta. *J Biol Chem* 286:39546–39559, 2011
39. Mullen PJ, Garcia G, Jr., Purkayastha A, et al. SARS-CoV-2 infection re-wires host cell metabolism and is potentially susceptible to mTORC1 inhibition. *Nat Commun* 12:1876, 2021
40. Shirvaliloo M. Epigenomics in COVID-19; the link between DNA methylation, histone modifications and SARS-CoV-2 infection. *Epigenomics* 13:745–750, 2021
41. Bos LDJ. COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: not so atypical. *Am J Respir Crit Care Med* 202:622–624, 2020
42. Francescangeli F, De Angelis ML, Baiocchi M, et al. COVID-19-induced modifications in the tumor microenvironment: Do they affect cancer reawakening and metastatic relapse? *Front Oncol* 10:592891, 2020
43. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 383:120–128, 2020
44. Meini S, Giani T, Tascini C. Intussusceptive angiogenesis in COVID-19: hypothesis on the significance and focus on the possible role of FGF2. *Mol Biol Rep* 47:8301–8304, 2020
45. Tutuncuoglu B, Cakir M, Batra J, et al. The landscape of human cancer proteins targeted by SARS-CoV-2. *Cancer Discov* 10:916–921, 2020
46. El Bairi K, Trapani D, Petrillo A, et al. Repurposing anticancer drugs for the management of COVID-19. *Eur J Cancer* 141:40–61, 2020
47. Feng Y, Wan H, Liu J, et al. The angiotensin-converting enzyme 2 in tumor growth and tumor-associated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 23:941–948, 2010
48. Zhang Q, Lu S, Li T, et al. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGFa/VEGFR2/ERK pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 38:173, 2019
49. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 396:320–332, 2020
50. Burel-Vandenbos F, Cardot-Leccia N, Passeron T. Apoptosis and pericyte loss in alveolar capillaries in COVID-19 infection: choice of markers matters. Author's reply. *Intensive Care Med* 46:1967–1968, 2020
51. Jain A, Doyle DJ. Apoptosis and pericyte loss in alveolar capillaries in COVID-19 infection: choice of markers matters. *Intensive Care Med* 46:1965–1966, 2020
52. Som A, Lang M, Little B. Pulmonary vascular pathology in COVID-19. *N Engl J Med* 383:887, 2020
53. Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Tolia M, et al. Epithelial-mesenchymal transition in non small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 37:1773–1778, 2017
54. Tian W, Zhang N, Jin R, et al. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat Commun* 11:5859, 2020