

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim



Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Damian Mojsak

Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca

Promotor

prof. dr hab. Robert Marek Mróz

Białystok 2023

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania

Panu prof. dr hab. n med. Robertowi Markowi Mrozowi
za umożliwienie realizacji planów naukowych, wsparcie i kierownictwo

Pracownikom II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy UMB
za wsparcie i życzliwość

Mojej Żonie Magdzie
za wyrozumiałość, wsparcie i obecność w trudnych chwilach

*Praca została sfinansowana przez:
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
w ramach zadań badawczych o numerach
SUB/1/DN/22/001/1203 oraz SUB/1/DN/21/003/1203*

SPIS TREŚCI

<i>Wykaz skrótów</i>	<i>5</i>
<i>1 Wykaz dorobku naukowego</i>	<i>6</i>
<i>1.1 Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską.....</i>	<i>6</i>
<i>1.2 Lista innych publikacji</i>	<i>7</i>
<i>1.3 Doniesienia zjazdowe</i>	<i>9</i>
<i>2 Wstęp.....</i>	<i>15</i>
<i>2.1 ECOG PS jako najważniejszy parametr oceny stanu chorych z rakiem płuca.....</i>	<i>15</i>
<i>2.2 Wpływ COVID19 na pacjentów z rakiem płuca.....</i>	<i>17</i>
<i>3 Cel pracy</i>	<i>19</i>
<i>4 Materiał i metody.....</i>	<i>20</i>
<i>5 Wyniki</i>	<i>24</i>
<i>6 Dyskusja.....</i>	<i>30</i>
<i>7 Wnioski</i>	<i>33</i>
<i>8 Publikacje stanowiące rozprawę doktorską.....</i>	<i>34</i>
<i>9 Streszczenie w języku polskim.....</i>	<i>55</i>
<i>10 Streszczenie w języku angielskim.....</i>	<i>58</i>
<i>11 Piśmiennictwo.....</i>	<i>61</i>
<i>12 Oświadczenia współautorów</i>	<i>65</i>
<i>13 Wykaz tabel i rycin</i>	<i>79</i>
<i>14 Zgoda Komisji Bioetycznej.....</i>	<i>80</i>

Wykaz skrótów

CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography)

ECOG PS – stopień sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

EDM – system zarządzania dokumentacją elektroniczną (ang. electronic document management system)

NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)

NOS – rak niedrobnokomórkowy płuca bliżej nieokreślony (ang. not otherwise specified)

NSCLC – rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. non-small cell lung cancer)

ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate),

OS - całkowity czas przeżycia (ang. overall survival)

PFS - czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression free survival)

SCLC – rak drobnokomórkowy płuca (ang. small cell lung cancer)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

1 Wykaz dorobku naukowego

Rodzaj	Liczba	IF	MNiSW
Prace oryginalne włączone do rozprawy	1	4.614	140
Prace przeglądowe włączone do rozprawy	1	2.852	100
Pozostałe prace niewłączone do rozprawy	17	6.139	480
Streszczenia zjazdowe	23	-	-
Razem	42	13.605	720

1.1 Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Nazwa czasopisma	Tytuł artykułu	IF	MNiSW	Data publikacji	Rodzaj publikacji
International Journal of Environmental Research and Public Health	Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis	4.614	140	15.01.2023	Praca oryginalna
Advances in Medical Sciences	Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review	2.852	100	24.07.2021	Praca przeglądowa

1.2 *Lista innych publikacji*

1. Dębczyński M, **Mojsak D**, Minarowski Ł, Maciejewska M, Lisowski P, Mróz RM. Genome-engineering technologies for modeling and treatment of cystic fibrosis. *Adv Med Sci.* 2023 Mar;68(1):111-120. doi: 10.1016/j.advms.2023.02.003. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36917892. Impact Factor: 2.852, MNiSW: 100.000
2. Dębczyński M, **Mojsak D**, Kuklińska B, Mróz RM. A 75-Year-Old Female Smoker with Advanced Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 2 who Responded to Combination Immunochemotherapy with Atezolizumab, Etoposide, and Carboplatin. *Am J Case Rep.* 2022 Aug 11;23:e936536. doi: 10.12659/AJCR.936536. PMID: 35949112; PMCID: PMC9380397. MNiSW: 70.000
3. **Mojsak D**, Dębczyński M, Kuklińska B, Moniuszko-Malinowska A, Mróz RM. The Many Faces of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis: 4 Case Reports. *Am J Case Rep.* 2022 Jun 1;23:e936420. doi: 10.12659/AJCR.936420. PMID: 35648729; PMCID: PMC9171842. MNiSW: 70.000
4. **Mojsak D**, Dębczyński M, Kuklińska B, Mróz RM. Ewing's Sarcoma in a 58-Year-Old Man: Oncological Diagnosis in the Time of COVID-19. *Clin Cancer Investig J.* 2022;11(1):1-4. MNiSW: 20.000
5. **Mojsak Damian**, Dębczyński Michał, Kuklińska Beata, Mróz Robert.: Idiopatyczne włóknienie płuc jako czynnik ryzyka raka płuca. *Medycyna po Dyplomie*: 2022:31, 4,s. 101-105. MNiSW: 5.000
6. **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Mróz Robert.: Zapalenie płuc czy może rak? Gruczołowy rak płuca imitujący zapalenie płuc. *Onkologia po Dyplomie*, 2022, 19, 3, 5pp. MNiSW: 5.000

7. Dębczyński Michał, **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Mróz Robert.: Effect of SARS-CoV-2 virus infection on immunochemotherapy treatment in a patient with non-small-cell lung cancer. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*. 2022, 8, Suppl. B, s. B68-B71
8. **Mojsak Damian**, Dębczyński Michał, Kuklińska Beata, Mróz Robert.: Pembrolizumab with chemotherapy in a patient with advanced NSCLC with a history of radical treatment of prostate and pyriform sinus cancers. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*, 2022, 8, Suppl. B, s. B65-B67
9. Kuklińska Beata, **Mojsak Damian**, Mróz Robert.: Successful response to treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy in an older patient diagnosed with advanced squamous cell lung cancer after prior treatment of endometrial and breast cancer. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*, 2022, 8, Suppl. B, s. B6-B10
10. Dębczyński Michał, Kuklińska Beata, **Mojsak Damian**, Mróz Robert.: Dakomitynib - kwalifikacja i leczenie zaawansowanego gruczołowego raka płuc. Opis przypadku. *Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca*, 2022, 1, s. 3-7
11. **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Mróz Robert.: Postępy w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płuca - rola zespołu wielodyscyplinarnego. *Onkologia po Dyplomie*, 2021, 5, 3 pp
12. **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Dębczyński Michał, Mróz Robert.: Immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with ECOG PS 2. *Współczesna Onkologia - Contemporary Oncology*, 2021 : 25, 1, s. 53-56. MNiSW: 70.000

13. Jankowski Mateusz, Minarowski Łukasz, Mróz Robert, Guziejko Katarzyna, **Mojsak Damian**, Poznański Michał, Zielonka Tadeusz Maria, Rachel Marta, Kornicki Kamil, Pełowska Paulina, Bielewicz Krzysztof, Piotrowski Wojciech, Ziobron Adam, Pękala-Wojciechowska Anna, Zborowski Joachim, Shpakou Andrei, Skoczyński Szymon, Majek Paulina, Lawson Joshua, Zejda Jan Eugeniusz, Brożek Grzegorz.: E-cigarette use among young adults in Poland: Prevalence and characteristics of e-cigarette users. *Advances in Medical Sciences*, 2020 : 65, 2, s. 437-441. IF: 3.286 MNiSW: 100.000
14. **Mojsak Damian**, Zajkowska Joanna. Jaki wpływ na pacjentów z chorobą neurologiczną może mieć zakażenie SARS-CoV-2? *Neurologia po Dyplomie*, 2020, 5, s. 1-7
15. Zajkowska Joanna, **Mojsak Damian**. Odpowiedź immunologiczna na SARS-CoV-2, wpływ szczepień na układ immunologiczny, w oczekiwaniu na szczepionkę - na co zwrócić uwagę? *Immune response in SARS-CoV-2 infection, the impact of vaccinations on the immune system, in anticipation of vaccine - what should we concentrate on?* *Neurologia Praktyczna*, 2020, 3, s. 72-83
16. **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Mróz Robert. Immunopochodne zapalenie płuc - zagrażające życiu powikłanie immunoterapii. *Onkologia po Dyplomie*, 2020, 6, s. 34-40
17. Kuklińska Beata, **Mojsak Damian**, Mróz Robert. Śródmiąższowe zapalenie płuc. *Terapia*, 2020 : 28, 9, s. 38-42

1.3 Doniesienia zjazdowe

1. Dębczyński Michał, **Mojsak Damian**.: Generation of induced pluripotent stem cell (iPSC) line with p.F508del. 16th BIMC, Bialystok International Medical Congress for

Young Scientists, Białystok, Poland, 6th-7th of May 2022, 16th BIMC, Białystok
International Medical Congress for Young Scientists

2. **Mojsak Damian**, Dębczyński Michał, Kuklińska Beata, Mróz Robert Marek.: Zespół Lyella w przebiegu leczenia durwalumabem u pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym płuca. XXV Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Gdańsk, 1-3 września 2022.
3. **Mojsak Damian**, Kuklińska Beata, Mróz Robert Marek. The impact of covid-19 pandemic for diagnosis and treatment of lung cancer. LXXV International Scientific and Practical Conference for Students and Young Scientists Actual Problems of Modern Medicine and Pharmacy 2021. Republic of Belarus, Minsk, 14-16 April 2021. Book of abstracts, s. 755
4. **Mojsak Damian**: The prevalence and detection of obstructive sleep apnea in professional bus drivers. LXXV International Scientific and Practical Conference for Students and Young Scientists Actual Problems of Modern Medicine and Pharmacy 2021. Republic of Belarus, Minsk, 14-16 April 2021. Book of abstracts, s. 196
5. Guziejko Katarzyna, Minarowski Łukasz, **Mojsak Damian**, Mróz Robert. Recurrent left-sided pneumothorax in a 24-old male with chest deformation and lung fibrosis of unspecified etiology. *Pneumonologia Polska*, 2020 : 1, 2, s. 160
6. **Mojsak Damian**. Gene editing in lung cancer. 11th European Regional Conference on Thoracic Oncology: Where We Are Now? Vilnius, Lithuania, June 13-15, 2019, scientific programme abstract and biography book, s. 16
7. Minarowski Łukasz, Mazuruk Olga, Bernacka Izabela, Mironiuk Paweł, **Mojsak Damian**, Łapińska Magda, Paniczko Marlena, Stachurska Zofia, Kamiński Karol, Mróz Robert. Obstructive sleep apnea syndrome in professional bus drivers. 15th

International Conference "Advances in Pneumology", Wuppertal, Germany, October 11-12, 2019

8. Minarowski Łukasz, **Mojsak Damian**, Guziejko Katarzyna, Mróz Robert. Bronchoscopy in the treatment of CF-related lung disease exacerbation in adults with cystic fibrosis. 15th International Conference Advances in Pneumology, Wuppertal, Germany, October 11-12, 2019
9. **Mojsak Damian**, Koźluk Katarzyna, Koperek Magdalena, Minarowski Łukasz, Guziejko Katarzyna, Waczyński Krzysztof, Golonko Justyna, Bernacka Izabela, Mazuruk Olga, Mironiuk Paweł, Dąbrowski Emil Julian, Mróz Bartłomiej, Świączkowski Michał, Pogorzelski Bartosz, Mróz Jakub Henryk, Kopec Caroline, Mróz Robert. Lung cancer in elderly: treatment and survival analysis. 15th International Conference Advances in Pneumology, Wuppertal, Germany, October 11-12, 2019
10. **Mojsak Damian**, Szynaka J. A case report of late distant recurrence of breast cancer developing 18 years after mastectomy. LXXIII APSMiF 2019. LXXIII Meždunarodnaâ Naučno-Praktičeskaâ Konfrenciâ Studentov i Molodyh Učënyh. Aktual'nye problemy Sovremennoj Mediciny i Farmacii 2019. Sbornik Tezisov Dokladov LXXIII Meždunarodnoj Naučno-Prakticeskoj Konferencii Studentov i Molodyh Učënyh. Minsk, BGMU, 2019
11. **Mojsak Damian**, Koperek Magdalena. Survival analysis in elderly patients with lung cancer LXXIII APSMiF 2019. LXXIII Meždunarodnaâ Naučno-Praktičeskaâ Konfrenciâ Studentov i Molodyh Učënyh. Aktual'nye problemy Sovremennoj Mediciny i Farmacii 2019. Sbornik Tezisov Dokladov LXXIII Meždunarodnoj

Naučno-Praktičeskoj Konferencii Studentov i Molodyh Ucěnyh. Minsk, BGMU, 2019

12. Pawłowska Natalia, **Mojsak Damian**, Leszczyńska Agnieszka, Lisowski P., Mróz Robert Marek. CRISPR/CAS9 system - a molecular tool for genome editing in the pulmonary patients' iPSC cells. XV International Scientific Conference for Students and PhD Students "Youth and Progresss of Biology" dedicated to the 135th anniversary of J. Parnas. Lviv, Ukraine. 9-11 April 2019 r.
13. Waczyński Krzysztof, Golonko Justyna, **Mojsak Damian**, Kozakiewicz Natalia, Mickiewicz Magdalena. E-cigarettes use among students of Medical University in Białystok. 13th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Poland, 17-19th May 2018. Book of Abstracts. s. 37
14. Koperek Magdalena, **Mojsak Damian**, Kozakiewicz Natalia, Mickiewicz Magdalena, Koźluk Katarzyna. Sleep quality and obstructive sleep apnea syndrome in professional drivers. 13th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Poland, 17-19th May 2018. Book of Abstracts, s. 131
15. Leszczyńska A., Pawłowska N., **Mojsak Damian**, Lisowski P., Mróz Robert Marek. Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) w połączeniu z edycją genów w modelowaniu wybranych chorób płuc. XXVIII Spotkanie Polskiej Grupy ERS, Szczyrk, 17-20 stycznia 2019
16. Minarowski Łukasz, **Mojsak Damian**, Guziejko Katarzyna, Koźluk Katarzyna, Koperek Magdalena, Mróz Bartłomiej, Pogorzelski Bartosz, Dąbrowski Emil Julian, Świączkowski Michał, Mróz Jakub Henryk, Mróz Robert M. Lung cancer treatment in elderly. XXVIII Spotkanie Polskiej Grupy ERS, Szczyrk, 17-20 stycznia 2019

17. **Mojsak Damian**, Leszczyńska Agnieszka, Pawłowska Natalia, Lisowski P., Mróz Robert. Projekt: analiza wspólnego podłoża molekularnego kancerogenezy w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc oraz niedrobnokomórkowym raku płuca. XXVIII Spotkanie Polskiej Grupy ERS, Szczyrk, 17-20 stycznia 2019
18. Pawłowska Natalia, Leszczyńska Agnieszka, **Mojsak Damian**, Lisowski Paweł, Mróz Robert Marek. System CRISPR/Cas9 - molekularne narzędzie do edycji genomu w komórkach iPSC pacjentów pulmonologicznych. XXVIII Spotkanie Polskiej Grupy ERS, Szczyrk, 17-20 stycznia 2019
19. Koźluk Katarzyna Urszula, Koperek Magdalena, **Mojsak Damian**, Janica Maciej. Analysis of survival in elderly patients with advanced lung cancer. LXXII APSMiF 2018. LXXII Meždunarodnaâ Naučno-Praktičeskaâ Konfrenciâ Studentov i Molodyh Učënyh. Aktual'nye problemy Sovremennoj Mediciny i Farmacii. Aktual'nye Problemy Souremennoj Mediciny i Farmacii 2018. Sbornik Tezisev Dokladov LXXII Meždunarodnoj Naučno-Prakticeskoj Konferencii Studentov i Molodyh Učënyh. Minsk, BGMU, 2018, s. 964
20. **Mojsak Damian**, Koperek Magdalena, Koźluk Katarzyna. Rak płuca u starszych osób - czy chemioterapia u tych pacjentów przynosi korzyści? Ogólnopolska Konferencja Naukowa Studenckiej Sekcji Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego "Postępy farmakoterapii personalizowanej seniorów", Białystok, 25-26 maja 2018. Książka Abstraktów
21. **Mojsak Damian**, Koźluk Katarzyna, Koperek Magdalena. Chemotherapy of advanced lung cancer: effect on survival in elderly patients. 12th BIMC Bialystok International Medical Congress for Young Scientists, Bialystok, Poland, 20-22nd April 2017. Book of Abstracts., s. 278

22. **Mojsak Damian**, Koźluk Katarzyna, Koperek Magdalena. Libido disorders in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. LXXI APSMiF 2017. LXXI Meždunarodnaâ Naučno-Praktičeskaâ Konfrencaâ Studentov i Molodyh Učėnyh. Aktual'nye problemy Sovremennoj Mediciny i Farmacii. Aktual'nye Problemy Souremennoj Mediciny i Farmacii 2017. Sbornik Tezisov Dokladov LXXI Meždunarodnoj Naučno-Prakticeskoj Konferencii Studentov i Molodyh Učėnyh. Minsk BDMU 2017, s. 229
23. **Mojsak Damian**. Surgical treatment of the colon cancer: a case report. 10th BIMC Bialystok International Medical Congress for Young Scientist, Bialystok, May 14-16th 2015. Book of abstracts, s. 39

2 Wstęp

Wybuch pandemii COVID-19 w 2019r. miał istotny wpływ na systemy opieki zdrowotnej na całym świecie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała chorobę wywoływaną przez wirus SARS-CoV-2 za pandemię 11 marca 2020r. [1], [2]. Według danych z 21 maja 2023 roku, na całym świecie zgłoszono ponad 766 milionów potwierdzonych przypadków i ponad 6,9 miliona zgonów [3]. Wśród populacji podatnych na zakażenie, pacjenci z rakiem płuc stanowią wyjątkowe wyzwanie ze względu na gorszy stan sprawności i osłabiony układ odpornościowy wynikające z choroby podstawowej jak również w wyniku prowadzonego leczenia. W niniejszej pracy chcieliśmy ocenić wpływ COVID-19 na pacjentów z rakiem płuc, ze szczególnym uwzględnieniem oceny Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS).

2.1 ECOG PS jako najważniejszy parametr oceny stanu chorych z rakiem płuca

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) jest szeroko wykorzystywanym narzędziem oceny funkcjonalnego statusu pacjentów z rakiem płuc. Jest to sześciopunktowa skala, która jest stosowana w onkologii do oceny funkcjonalnego statusu pacjentów. Skala ta określa zdolność pacjenta do wykonywania codziennych aktywności i pomaga w planowaniu i monitorowaniu leczenia. Pełną tabelę z interpretacją poszczególnych stopni skali ECOG PS przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Stopień sprawności ECOG PS ≥ 2 jest ważnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem płuca leczonych immunoterapią lub chemioterapią [4], [5]. Pacjenci z ECOG PS ≥ 2 osiągają gorsze wyniki leczenia w porównaniu do pacjentów z lepszym ECOG PS, zarówno pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR), jak i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego czasu przeżycia (OS) [4]. Ponadto, ECOG PS ≥ 2 jest

uznawane za niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny, który może służyć jako czynnik predykcyjny wyników terapeutycznych [4], [6].

Tabela 1. Skala ECOG PS

ECOG PS	Opis
0	Pełna aktywność, zdolność do normalnej pracy
1	Objawy choroby obecne, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych zachowana, chory spędza w łóżku mniej niż połowę dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki innych osób, chory spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

Należy zauważyć, że pacjenci z ECOG PS 2 stanowią wysoce zróżnicowaną grupę, gdzie złe samopoczucie pacjentów wynika czasem z obecności współistniejących chorób, czasem z samego raka, a czasem z kombinacji obu czynników [5]. Obserwowane gorsze wyniki terapeutyczne u pacjentów z rakiem płuc, którzy mają wynik ECOG PS 2 lub wyższy, można przypisać kilku czynnikom. Pacjenci z wyższymi wynikami ECOG PS charakteryzują się obniżoną sprawnością fizyczną i gorszym ogólnym stanem zdrowia, co może wpływać na ich zdolność do tolerowania agresywnych schematów leczenia. Po drugie, obecność

współistniejących chorób oraz wpływ samego raka mogą przyczyniać się do gorszej odpowiedzi na leczenie i gorszych wyników przeżycia obserwowanych u tej grupy pacjentów [5], [7]. Mimo tych ograniczeń ECOG PS jest powszechnie wykorzystywanym narzędziem służącym do oceny stanu pacjenta i ma istotne znaczenie kliniczne. Ocena w skali ECOG PS jest kluczowym czynnikiem brany pod uwagę podczas planowania diagnostyki oraz leczenia. Należy jednak pamiętać, że ocena ECOG PS powinna być zawsze uwzględniana w kontekście innych czynników prognostycznych oraz indywidualnych cech pacjenta.

Niedostatek opieki wspomagającej i wsparcia psychologicznego może dodatkowo nasilać negatywne skutki dla pacjentów, w tym wyniki oceniane za pomocą skali ECOG PS [8]. Doświadczenie dramatycznych wydarzeń, takich jak pandemia COVID-19, skutkujące utrudnieniem dostępu do opieki zdrowotnej, a w niektórych sytuacjach również konieczność opieki nad chorymi członkami rodziny, może wywierać dodatkową presję psychologiczną na pacjentów i zwiększać ryzyko opóźnienia rozpoznania raka poprzez zmniejszenie stopnia korzystania z opieki medycznej w zakresie badań przesiewowych i diagnostyki [9], [10].

2.2 Wpływ COVID19 na pacjentów z rakiem płuca

Pandemia COVID-19 miała istotny wpływ również na pacjentów z rakiem płuca. Ze względu na obciążenie chorobą zasadniczą jak również w wyniku prowadzonego leczenia, pacjenci z rozpoznaniem nowotworu płuca byli szczególnie narażeni na niekorzystne skutki pandemii COVID19. Nakładające się objawy COVID-19 i raka płuca stanowiły szczególne wyzwanie, w wyniku czego mogło dochodzić do opóźnień w diagnostyce oraz we wdrożeniu właściwego leczenia [11]. Radiologiczna manifestacja w tomografii komputerowej (CT) zapalenia płuc spowodowanego przez COVID19 może przypominać obraz obserwowany u pacjentów z rakiem płuca lub towarzyszącym mu bakteryjnym zapaleniem płuc, co dodatkowo

może utrudniać diagnostykę i terapię tej grupy chorych [12]. Wyżej wymienione czynniki mogą zaburzać prawidłowy nadzór nad chorymi z rakiem płuca, prowadząc do opóźnień i zakłóceń diagnostyki oraz leczenia [13].

Wykazano, iż pacjenci z rakiem nie tylko mają zwiększone ryzyko zakażenia COVID-19, ale również częściej doświadczają cięższego przebiegu choroby i uzyskują gorsze wyniki leczenia w porównaniu do populacji nieobciążonej nowotworem [14], [15].

W kontekście oceny ECOG PS, ta standaryzowana metoda oceny zdolności funkcjonalnej pacjentów onkologicznych jest istotna do zrozumienia wpływu COVID-19 na opiekę nad pacjentami z rakiem płuca. Skala ECOG PS jest głównym narzędziem używanym w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i monitorowaniu pacjentów, przy czym ocena ta może zmieniać się w czasie, będąc wypadkową zaawansowania choroby podstawowej tj. raka płuca i chorób towarzyszących, w tym COVID19 [6]. Optymalizacja decyzji terapeutycznych i zapewnienie kontynuacji opieki było w dobie COVID-19 ogromnym wyzwaniem na drodze do złagodzenia wpływu pandemii na leczenie chorych na raka płuca [16].

3 Cel pracy

Celem pracy była:

1. Ocena wpływu COVID19 na ocenę stanu ogólnego chorych na raka płuca
2. Ocena wpływu COVID19 na efekty leczenia chorych na raka płuca

U chorych zgłaszających się do II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z podejrzeniem guza płuca (kod ICD-10: D38) w okresie 12 miesięcy przed wybuchem pandemii i 12 miesięcy po jej rozpoczęciu.

Uzupełnieniem powyższej pracy jest praca przeglądowa, dotycząca bezpieczeństwa oraz efektów leczenia immunoterapią u chorych na raka płuca ze stanem sprawności ECOG PS 2 z identyfikacją podgrup oraz przyczyn obniżonego stanu sprawności.

4 *Material i metody*

Badanie obejmowało pacjentów przyjętych do II Kliniki Chorób Płuc Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z podejrzeniem guza płuca (ICD-10: D38) 12 miesięcy przed epidemią COVID-19 oraz 12 miesięcy po jej wybuchu. Pacjenci przyjęci od 1 kwietnia 2019 do 31 marca 2020 roku zostali uznani za grupę przedepidemiczną, nazywaną później grupą „preCOVID”, zaś pacjenci przyjęci w okresie od 1 kwietnia 2020 do 31 marca 2021 roku zostali uznani za grupę epidemiczną, którą określono jako grupę „COVID”. Powyższe ramy czasowe zostały przyjęte ze względu na początek wybuchu epidemii w Polsce (pierwszy przypadek COVID-19 w Polsce miał miejsce 4 marca 2020 roku, a pierwszy przypadek COVID-19 w Białymstoku, gdzie przeprowadzono badanie, został zdiagnozowany 17 marca 2020 roku). Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, w którym przeprowadzono badanie, jest największym i najbardziej zaawansowanym podmiotem świadczącym usługi z zakresu opieki zdrowotnej na terenie północno-wschodniej Polski, przyjmującym rocznie ponad 50 000 pacjentów i udzielających około 200 000 wizyt ambulatoryjnych. Był to największy szpital przyjmujący i leczący pacjentów z COVID-19 w tej części Polski w opisanym okresie. W analizie nie uwzględniono pacjentów z przerzutowymi guzami płuc pochodzącymi z innych narządów oraz z łagodnymi guzami, aby ograniczyć analizę wyłącznie do potwierdzonych przypadków raka płuca. Zebrane dane przedstawia Tabela 2. Następnie dane zostały skategoryzowane zgodnie z informacjami przedstawionymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Dane zebrane w ramach analizy retrospektywnej

Kryterium

Wiek

Płeć

Data przyjęcia

Data diagnozy

Histopatologia

Stopień kliniczny (CS)

ECOG PS

Stosowane leczenie

Radykalność leczenia

Data śmierci jeśli dostępna lub data ostatniego kontaktu z pacjentem

Tabela 3. Kategorie użyte w analizie opisowej

Parametr	Kategorie
Wiek	<65
	65-74
	≥75
Stopień zaawansowania klinicznego	Niskozaawansowany rak płuc (I-III A)
	Zaawansowany rak płuc (IIIB-IV)
Radykalność leczenia	Brak radykalnego leczenia (chemioterapia paliatywna, radioterapia paliatywna lub immunoterapia, najlepsze leczenie wspomagające)
	Radykalne leczenie (operacja, radykalna radioterapia, radykalna radioterapia z chemioterapią w NSCLC)
	Brak dostępnych informacji
ECOG PS	Wysoki stopień sprawności (ECOG PS 0-1)
	Niski stopień sprawności (ECOG PS 2-4)

Dane pacjentów pochodzą z analizy elektronicznej dokumentacji medycznej przechowywanych w systemie CliniNET. CliniNET to system zarządzania danymi (EDM), który służy do opisywania historii choroby pacjenta oraz umożliwia gromadzenie i odtwarzanie wyników badań oraz monitorowanie leczenia. Zbiera i przechowuje wszystkie wyniki istotne dla opieki nad pacjentem, w tym badania laboratoryjne, obrazowe i histopatologiczne.

Rodzaj stosowanego leczenia został podzielony na dwie grupy według radykalności. Jako leczenie radykalne przyjęto następujące opcje: leczenie chirurgiczne, radykalną chemioradioterapię i radykalną radioterapię, podczas gdy inne metody leczenia uznano za nieradykalne.

Ze względu na brak danych dotyczących dokładnej daty śmierci, w celu pośredniej oceny wpływu COVID-19 na przeżycie pacjentów wykorzystano dostępne dane o statusie pacjenta (żyje/czy nie żyje) w bazie danych eWUŚ (krajowy publiczny system elektroniczny umożliwiający natychmiastowe potwierdzenie prawa pacjenta do świadczeń opieki zdrowotnej) z dnia 25 listopada 2021 roku oraz datę ostatniego kontaktu z pacjentem obejmującą wizytę szpitalną, wizytę w poradni ambulatoryjnej lub kontakt telefoniczny. Daty zgonu zostały uwzględnione tylko w przypadku, gdy śmierć pacjenta nastąpiła w szpitalu. Połączenie informacji z tych dwóch źródeł umożliwiło dokonanie pośredniej oceny przeżycia, którą przeprowadzono za pomocą analizy Kaplana-Meiera.

Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania STATISTICA 13.0 (StatSoft, Kraków, Polska). Normalność została oceniona za pomocą testu Shapiro-Wilka. Porównania między grupami przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat lub testu U Manna-Whitneya. Wskaźnik przeżycia został oceniony za pomocą krzywych Kaplana-Meiera. Istotność statystyczną oceniano za pomocą testu log-rank. We wszystkich przypadkach $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

5 Wyniki

Wyodrębniono 320 osób spełniających kryteria włączenia do badania. Charakterystyka włączonych pacjentów została przedstawiona w Tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów objęta analizą

Cecha	Wszyscy, n = 320	preCOVID, n = 132	COVID, n = 188
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	229 (71.6)	97 (73.5)	134 (71.3)
Kobiety	91 (28.4)	35 (26.5)	54 (28.7)
Wiek (lata), mediana	68.46 (Me: 69)	69.59 (Me: 70)	67.66 (Me: 69)
Typ histopatologiczny, n (%)			
Rak płaskonabłonkowy	135 (42.2)	54 (40.9)	81 (43.1)
Rak gruczołowy	87 (27.2)	37 (28.0)	50 (26.6)
Rak drobnokomórkowy	71 (22.2)	30 (22.7)	41 (21.8)
Rak NOS	19 (5.9)	10 (7.6)	9 (4.8)
Brak danych	8 (2.5)	1 (0.8)	7 (3.7)

Zaawansowanie kliniczne (CS)			
n (%)			
IIA	17 (5.3)	14 (10.6)	3 (1.6)
IIB	9 (2.8)	4 (3.0)	5 (2.7)
IIIA	25 (7.8)	10 (7.6)	15 (8.0)
IIIB	33 (10.3)	10 (7.6)	23 (12.2)
IIIC	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
IV	232 (72.5)	94 (71.2)	138 (73.4)
Brak danych	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
Stopień sprawności (ECOG PS)			
n (%)			
0	14 (4.4)	10 (7.6)	4 (2.1)
1	227 (70.9)	97 (73.5)	130 (69.1)
2	40 (12.5)	7 (5.3)	33 (17.6)
3	11 (3.4)	6 (4.5)	5 (2.7)
4	26 (8.1)	11 (8.3)	15 (8.0)
Brak danych	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.5)

Większość pacjentów mieściła się w przedziale wieku 65–74 lata ($n = 143$), 98 osób miało mniej niż 65 lat, a 79 osób miało 75 lat lub więcej. Średnia i mediana wieku dla grupy preCOVID-19 oraz grupy COVID-19 wynosiły odpowiednio 69,59 lat (Mediana: 70) i 67,66 lat (Mediana: 69). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w medianie wieku między grupami (preCOVID-19 vs. COVID-19 $p = 0,057$).

Stopień zaawansowania choroby został określony zgodnie z najnowszą ósmą edycją klasyfikacji TNM. Chociaż system klasyfikacji TNM jest zwykle mniej istotny dla raka drobnokomórkowego niż dla raka niedrobnokomórkowego, może być stosowany dla obu rodzajów nowotworów.

W dalszej analizie pacjenci zostali podzieleni na kategorie według stopnia zaawansowania klinicznego (CS) oraz wyniku oceny stanu ogólnego ECOG PS, jak pokazano w Tabeli 5.

Wykonano również analizę zastosowanych metod leczenia (chemioterapia $n = 173$, radykalna radioterapia $n = 7$, operacja $n = 28$, leczenie objawowe $n = 26$, chemioradioterapia $n = 27$, paliatywna radioterapia $n = 4$, brak leczenia ze względu na zgon $n = 8$, immunoterapia $n = 28$, zgon przed włączeniem leczenia $n = 19$). Rodzaj zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

W badaniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami w zakresie oceny stanu ogólnego według skali WHO/ECOG PS u pacjentów przyjętych do szpitala celem diagnostyki guza płuca w okresie preCOVID oraz COVID. W okresie przed COVID-19 statystycznie większy odsetek pacjentów charakteryzował dobry stan sprawności, oceniony jako WHO 0-1, w porównaniu do odpowiadającego okresu pandemicznego COVID-19 (ECOG PS 0-1 preCOVID-19 vs. COVID-19: 107 (81,1%) vs. 135 (71,8%); ECOG PS ≥ 2 preCOVID-19 vs. COVID-19: 24 (18,2%) vs. 53 (28,2%); $p = 0,04$). Podobna zależność była

widoczna odnośnie stopnia zaawansowania klinicznego choroby podczas zgłoszenia w okresie przed pandemią oraz w trakcie jej trwania.

Tabela 5. Podział pacjentów na kategorie według stopnia zaawansowania klinicznego i wyniku oceny stanu ogólnego ECOG PS.

Kategoria	Wszyscy, n = 320	preCOVID, n = 132	COVID, n = 188
Stopień zaawansowania (CS), n (%)			
Niskozaawansowany rak płuca (I-III A)	51 (15.9)	28 (21.2)	22 (11.7)
Zaawansowany rak płuca (IIIB-IV)	268 (83.8)	104 (78.8)	165 (87.7)
Brak informacji	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
ECOG PS, n (%)			
Dobry (ECOG PS 0-1)	242 (75.6)	107 (81.1)	135 (71.8)
Zły (ECOG PS 2-4)	77 (24.1)	24 (18.2)	53 (28.2)
Brak informacji	1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)

Tabela 6. Porównanie rodzajów leczenia stosowanych w okresach przed COVID-19 i COVID-19.

Typ leczenia	Wszyscy	preCOVID	COVID	p
Chemioterapia	173	79	94	0.18
Radioterapia	7	4	3	0.7
Operacja	28	17	11	0.25
Leczenie paliatywne	26	14	12	0.69
Radioterapia + chemioterapia	27	9	18	0.08
Nieradykalna radioterapia	4	1	3	0.32
Zgon przed włączeniem leczenia	8	1	7	*0.03
Immunoterapia	28	4	24	*0.001

W trakcie pandemii odsetek pacjentów zgłaszających się z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu, określanego jako CS IIIB-IV, był istotnie wyższy w porównaniu do analogicznego okresu przed pandemią (CS I-IIIa preCOVID-19 vs. COVID-19: 28 (21,2%) vs. 22 (11,7%); CS IIIB-IV preCOVID-19 vs. COVID-19: 104 (78,8%) vs. 165 (87,7%)). Porównując rodzaj zastosowanego leczenia w okresach preCOVID-19 i COVID-19, można zauważyć, że w okresie COVID-19 stwierdzono więcej przypadków stosowania immunoterapii oraz większą liczbę chorych, u których nie rozpoczęto leczenia z powodu zgonu. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości stosowania innych metod leczenia. Przeprowadzono również porównanie grup preCOVID-19 i COVID-19 pod względem odsetka leczenia

radikalnego. Na podstawie uzyskanych danych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości leczenia radykalnego w okresie przed i po pandemii (leczenie radykalne preCOVID-19 vs. COVID-19: 29 (22%) vs. 32, leczenie nieradykalne preCOVID-19 vs. COVID-19 $p = 0,5$).

Przeprowadzono również analizę przeżycia pomiędzy grupami. W analizie głównie wykorzystano datę ostatniego kontaktu z powodu braku możliwości uzyskania informacji o dacie zgonu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu ogólnym preCOVID-19 vs COVID-19 (log-rank $p = 0,63$). Jak się spodziewano, pacjenci leczeni w sposób radykalny charakteryzowali się istotnie dłuższym przeżyciem ($p = 0,0001$ w teście log-rank). Nie stwierdzono istotnej różnicy w przeżyciu pomiędzy chorymi leczonymi radykalnie i nieradykalnie w grupie preCOVID-19 vs COVID-19 (odpowiednio $p = 0,89$ i $p = 0,6$). Ciekawe wyniki zaobserwowano porównując przeżycie w odniesieniu do typu histologicznego w grupach badanych. Zaobserwowano istotne wydłużenie przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem w okresie pandemii w porównaniu do okresu poprzedzającego pandemię ($p = 0,07$ w teście log-rank). Ponadto, zaobserwowano istotne zmniejszenie czasu przeżycia pacjentów z rakiem NOS w okresie pandemii w porównaniu do okresu przed pandemią ($p = 0,04$ w teście log-rank). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu chorych z pozostałymi typami histologicznymi raka (rak płaskonabłonkowy i rak drobnokomórkowy).

Szczegółowe wyniki dotyczące analizy przeżycia znajdują się w pracy oryginalnej, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej:

Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis

Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M.

6 Dyskusja

Wystąpienie epidemii koronawirusa SARS-CoV-2 (COVID-19) miało wpływ na wiele aspektów leczenia chorych na raka. Na początku trudno było ocenić jak bardzo pandemia odcisnęła piętno na postępowaniu z chorymi onkologicznymi. Czynnikiem odpowiedzialnym za konsekwencje rozprzestrzeniania się wirusa były zarówno bezpośrednie skutki zakażenia, jak i pośrednie efekty wynikające z upośledzenia systemu opieki zdrowotnej oraz ogólnego kryzysu gospodarczego [17]. Jak wykazała analiza COVID and Cancer Research Network (CCRN), trendy sugerowały znaczący spadek liczby wizyt chorych nowotworowych spowodowany pandemią [18].

W badaniu przeprowadzonym przez Rodrigueza i in. na populacji amerykańskiej we wczesnych stadiach pandemii w przypadku prawie połowy pacjentów stwierdzono istotne zmiany w szeroko rozumianej opiece medycznej. Należy zaznaczyć, że wpływ pandemii na związane z nowotworami problemy oraz na społeczne determinanty zdrowia był bardziej dotkliwy u osób z zaawansowaną chorobą [19].

Upośledzona funkcja płuc wynikająca z zajęcia układu oddechowego rozwijającym się nowotworem może sprawić, że osoby te mogą być bardziej podatne na powikłania oddechowe związane z COVID-19. Dodatkowo, osłabienie układu odpornościowego chorych na raka

płuca, będący wynikiem choroby podstawowej i/lub stosowanego leczenia, może wpłynąć negatywnie na zdolność organizmu do zwalczania zakażenia wirusowego [20]. Ponadto, obecność chorób towarzyszących wraz z postępującym nowotworem nasilają ciężkość przebiegu choroby. Czynniki te przyczyniają się do zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich powikłań COVID-19, częstszych hospitalizacji, a nawet śmiertelności [21]. Ponadto, u pacjentów jednocześnie chorujących na raka i COVID-19 stwierdzono większe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wirusowej w porównaniu z pacjentami bez współistniejącego raka [1]. Pacjenci onkologiczni charakteryzowali wyższy wskaźnik śmiertelności z powodu COVID-19 [22], [23], zwłaszcza tych z rakiem płuca [24], [25].

Negatywny wpływ na diagnostykę i leczenie chorych nowotworowych spowodowane pandemią COVID-19, może mieć daleko idące konsekwencje kliniczne w tej grupie pacjentów. Opóźnienia w diagnostyce uniemożliwiają wczesne wykrycie choroby oraz mają istotny negatywny wpływ na czas podjęcia i rodzaj leczenia, co przełoży się może na uzyskiwane wyniki terapii [26]. Wielu pacjentów onkologicznych w tym okresie doświadczyło zmian w planach leczenia raka płuc [27]. Pandemia COVID-19 istotnie ograniczyła liczbę chorych na raka płuca poddanych leczeniu onkologicznemu. W badaniu przeprowadzonym przez Araujo i in. w Centrum Medycznym Ameryki Łacińskiej porównano dwa okresy: przed COVID-19 (marzec-maj 2019) i w trakcie pandemii COVID-19 (marzec-maj 2020). Obserwowano znaczący spadek liczby pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu po pandemii COVID-19 [28].

Reyes i in. [29] wykazali, że podczas pandemii COVID-19 zdiagnozowano o 38% mniej nowych przypadków chorych na raka płuca w porównaniu z okresem przed COVID-19, a w czasie pandemii wykryto więcej przypadków NSCLC w zaawansowanym stadium. W tym samym badaniu wskaźnik śmiertelności w ciągu 30 dni od zgłoszenia chorych z nowo rozpoznany NSCLC znacząco wzrósł w okresie pandemii z 25% przed COVID-19 do 49% w

trakcie COVID-19. W przypadku nowych rozpoznań SCLC wskaźnik śmiertelności w ciągu 30 dni wzrósł z 18% przed COVID-19 do 32% w trakcie COVID-19. Obserwacje te są spójne z wynikami uzyskanymi w mojej pracy. Badanie przeprowadzone przez Englum i in. skupiające się na nowo rozpoznanych przypadkach raka podczas pandemii wykazało zmniejszenie liczby rozpoznań raka gruczołu krokowego, płuc, pęcherza moczowego i jelita grubego, co podkreśla wpływ opóźnionych diagnoz na długoterminowe wyniki [30]. Trwające badanie (MA03.08) wykazało negatywny wpływ pandemii na diagnostykę raka płuca, z mniejszą liczbą zdiagnozowanych przypadków i większą liczbą stadiów zaawansowanych w porównaniu do 2019 roku, co wydaje się być związane z gorszymi wynikami leczenia [27].

W badaniu własnym nie oceniano wskaźnika śmiertelności, ponieważ zgony pacjentów, które miały miejsce poza szpitalem nie były zgłaszane. W badaniu własnym użyto daty ostatniego kontaktu z pacjentem oraz informacji o statusie (pacjent żyje/nie żyje) za pośrednictwem systemu eWUŚ, jednak obliczenia oparte na tych danych mają ograniczoną wartość. Nie odzwierciedlają one dokładnie czasu przeżycia, ponieważ utrata kontaktu mogła być wynikiem zarówno śmierci pacjenta, zakwalifikowania go do opieki paliatywnej, jak i hospitalizacji i leczenia w innym szpitalu.

Interesującym faktem w badaniu własnym jest znacząco dłuższe przeżycie pacjentów z gruczolakorakiem w czasie pandemii w porównaniu do okresu przed pandemią. Jednym z możliwych powodów może być zwiększone zastosowanie immunoterapii, co mogło mieć bezpośredni wpływ na wyniki leczenia w tej grupie chorych .

7 Wnioski

Pandemia COVID-19 miała negatywny wpływ na pacjentów z rakiem płuca. U chorych na raka płuca zgłaszających się w trakcie pandemii stwierdzono gorszy stopień sprawności wyrażony w skali ECOG PS w porównaniu do chorych przed pandemią. Pacjenci zgłaszający się do diagnostyki w okresie pandemii charakteryzowali się również większym zaawansowaniem nowotworu. Odsetek stosowanego leczenia radykalnego był porównywalny w obu okresach, stwierdzono jednak większą częstość stosowania immunoterapii. W okresie pandemicznym częściej dochodziło również do zgonu chorych przed rozpoczęciem leczenia. Całkowite przeżycie chorych było porównywalne w obu okresach. Stwierdzono dłuższe przeżycie chorych z rakiem gruczołowym oraz krótsze w przypadku raka typu NOS w trakcie pandemii. Niezbędne są dalsze badania oceniające skutki pandemii w tej populacji chorych w dłuższym okresie obserwacji.

8 Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

Praca 1

Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis

Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M.

International Journal of Environmental Research and Public Health, 2023, 20(2), 1583;
doi.org/10.3390/ijerph20021583

IF= 4.614; MNiSW=140.000



Article

Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis

Damian Mojsak ^{1,*}, Michał Dębczyński ¹, Beata Kuklińska ¹, Łukasz Minarowski ¹,
Agnieszka Kasiukiewicz ², Anna Moniuszko-Malinowska ³, Piotr Czupryna ³ and Robert Marek Mróz ¹

¹ 2nd Department of Lung Diseases and Tuberculosis, Medical University of Białystok, 14 Żurawia Street, 15-540 Białystok, Poland

² Department of Geriatrics, Medical University of Białystok, 27 Fabryczna Street, 15-471 Białystok, Poland

³ Department of Infectious Diseases and Neurology, Medical University of Białystok, 14 Żurawia Street, 15-540 Białystok, Poland

* Correspondence: damian.mojsak@umb.edu.pl; Tel.: +48-85-831-65-22

Abstract: The COVID-19 pandemic poses a challenge to health systems worldwide. Limiting health-care availability may delay early diagnosis and worsen the treatment effects of various diseases, including oncological diseases. We analyzed patients presenting to the 2nd Department of Lung Diseases and Tuberculosis in Białystok, Poland, with suspicion of lung cancer 12 months prior to the COVID-19 pandemic (pre-COVID-19) and, similarly, 12 months after the outbreak of the pandemic (mid-COVID). In total, 320 patients were analyzed—132 prior to and 188 after the COVID-19 outbreak. During the COVID-19 period, there was a lower percentage of patients presenting with ECOG performance status 0–1, with a noticeably increased percentage of patients with ECOG PS ≥ 2 . The disease’s clinical stage (CS) was higher on admission during COVID-19. We observed more use of immunotherapy and more deaths before the start of treatment during the COVID-19 period. These results provide insight into the early effects of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients and underscore the importance of conducting further studies to assess the long-term effects of the COVID-19 pandemic on this population.

Keywords: lung cancer; COVID-19; cancer care; epidemiology



Citation: Mojsak, D.; Dębczyński, M.; Kuklińska, B.; Minarowski, Ł.; Kasiukiewicz, A.; Moniuszko-Malinowska, A.; Czupryna, P.; Mróz, R.M. Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 1583. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021583>

Academic Editors: Enrico Maria Clini and Paul B. Tchounwou

Received: 29 November 2022

Revised: 11 January 2023

Accepted: 13 January 2023

Published: 15 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The global outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), declared by the World Health Organization as a global pandemic on the 11 of March 2020, has affected healthcare systems around the world [1,2]. As of 18 December 2022, over 649 million confirmed cases and over 6.6 million deaths have been reported globally [3].

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths in men and women with over 2 million cases globally [4,5]. Despite the advances in diagnostics and treatment, the survival of these patients remains relatively short [6]. Quick and early diagnosis and access to treatment is the key factor responsible for improving the prognosis of lung cancer patients [7].

The pandemic has had a huge impact on the functioning of health care [8]. One group particularly affected by the pandemic include cancer patients. This specific group of patients was disproportionately affected by the COVID-19 pandemic with the impact on the delivery of cancer care, adverse treatment outcomes, and even disruption of cancer research [9]. The most commonly considered effect is a direct impact, i.e., illnesses and deaths caused by COVID-19. However, the indirect impact of limited access to healthcare for patients suffering from other diseases is often overlooked [10]. Security measures taken by the government and hospital administration forced physicians to make difficult ethical

decisions in order to reduce the risk of SARS-CoV infection, which often led to delays in diagnosis and treatment [11].

By reducing the number of places in oncology departments, hindering access to diagnostics, and interrupting or terminating the treatment regime, the pandemic posed a particular challenge for the cancer population. However, the effect of the pandemic on treatment outcomes has not been well understood so far, and much attention is now being paid to collecting data on the impact of COVID-19 on cancer patients [12–14]. Protecting patients with lung cancer from COVID-19 complications, while avoiding treatment delays, has brought unique challenges to healthcare facilities. The symptoms presented by patients with lung cancer, such as cough, dyspnea, and hemoptysis are consistent with those that occur in COVID-19, which additionally hindered proper diagnostics and therapeutic management [15–17].

Based on the observation of lung cancer patients reporting to our department, we decided to analyze this population, which included patients reporting to the Lung Disease Department in order to diagnose a lung tumor (ICD-10 code: D38) in the 12 months prior to the outbreak of the pandemic and 12 months after its start. Our main objective was to collect descriptive data on patients admitted in the two periods (before and during the pandemic) and to assess the combined effect of all components of the pandemic on lung cancer patients.

2. Materials and Methods

Our study included patients admitted to the 2nd Department of Lung Diseases, Medical University of Białystok, Poland, for the diagnosis of a lung tumour (ICD-10: D38) 12 months prior to the COVID-19 epidemic and 12 months after the outbreak. Patients admitted from 1 April 2019 to 31 March 2020 were considered the pre-COVID-19 group and patients admitted in the period from 1 April 2020 to 31 March 2021 were considered the COVID-19 group, since the outbreak of the epidemic in Poland began in according time period (the first case of COVID-19 in Poland was on 4 March 2020, and the first case of COVID-19 in Białystok where the study was performed was diagnosed on the 17 March 2020). The Medical University of Białystok Clinical Hospital, where the study was performed, is the largest and most-advanced healthcare operator in north-eastern Poland, with over 50,000 hospitalizations and 200,000 outpatient appointments annually. It was the largest hospital receiving and curing COVID-19 patients in this part of Poland in the described period. Patients with metastatic lung tumours originating from other organs and benign tumours were not included in the analysis to limit the analysis to confirmed lung cancer cases only. The collected data contained the information presented in Table 1. The data was then categorized for further analysis according to Table 2.

Table 1. Data collected via retrospective analysis.

Collected Data
Age
Sex
Date of admission
Date of diagnosis
Histopathology
Clinical stage (CS)
ECOG PS
Treatment administered
Radicalness of administered treatment
Date of death, if available, or date of the last contact with the patient

Table 2. The categories used in the analysis.

Parameter	Categories
Age	<65
	65–74
	≥75
Clinical stage (CS)	Non-advanced lung cancer (I–IIIA)
	Advanced lung cancer (IIIB–IV)
Radicalness of treatment	no radical treatment (palliative chemotherapy, palliative radiotherapy or immunotherapy, best supportive care)
	radical treatment (surgery, radical radiotherapy, radical radiochemotherapy of NSCLC)
	No information available
ECOG Performance Status	Good (ECOG PS 0–1)
	Poor (ECOG PS 2–4)

Patient data comes from analyzing electronic medical records stored in the hospital's electronic documentation system, CliniNET. CliniNET is an electronic data management (EDM) system used to describe the patient's history and findings in examination and administering treatment. It collects and stores all the results significant for patient care, including laboratory tests, imaging and histopathology.

The type of treatment used was divided into two groups according to the radicalness, assuming as a radical treatment following options: surgical treatment, radical chemoradiotherapy, and radical radiotherapy, whereas the other treatment methods were assumed as non-radical treatment.

Because of the lack of data on the exact date of death, in order to indirectly assess the impact of COVID-19 on the treatment of patients, we used the available data on the patient's dead/alive status in the eWUŚ (national public electronic system enabling immediate confirmation of the patient's right to health care services) database as of 25 November 2021, and the date of the last contact with the patient regarding a hospital visit, outpatient clinic visit, or telephone contact. Death-relating dates were included only if the patient's death occurred in the hospital. Combining the information from these two sources allowed us to make an indirect assessment of survival, which we performed using the Kaplan–Meier analysis.

All the statistics were performed with STATISTICA 13.0 software (StatSoft, Kraków, Poland). Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. Comparison between groups was performed using the Chi-squared or Mann–Whitney U test when applicable. The survival rate was assessed using Kaplan–Meier curves. Significance was assessed with the log-rank test. In all cases, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

We managed to include 320 people who met the inclusion criteria. Clinical characteristics of the patients are presented in Table 3.

Most patients were 65–74 years ($n = 143$), 98 were aged <65 years, and 79 were 75 years or older. The mean age and median for the pre-COVID-19 and COVID-19 groups were 69.59 (Me: 70) and 67.66 (Me: 69) years, respectively. There was no statistically significant difference in median age between groups (pre-COVID-19 vs. COVID-19 $p = 0.057$).

The stage of disease was determined in accordance with the latest 8th edition of the TNM classification. Although the TNM staging system is generally not as important for SCLC as it is for NSCLC, it can be used for both malignancies.

Table 3. The clinical characteristics of patients included in the analysis.

Clinical Characteristic	Total, <i>n</i> = 320 (%)	Pre-COVID-19, <i>n</i> = 132	COVID-19, <i>n</i> = 188
Sex, <i>n</i> (%)			
Male	229 (71.6)	97 (73.5)	134 (71.3)
Female	91 (28.4)	35 (26.5)	54 (28.7)
Age (years), median	68.46 (Me: 69)	69.59 (Me: 70)	67.66 (Me: 69)
Histopathology, <i>n</i> (%)			
Squamous cell carcinoma	135 (42.2)	54 (40.9)	81 (43.1)
Adenocarcinoma	87 (27.2)	37 (28.0)	50 (26.6)
Small cell lung cancer	71 (22.2)	30 (22.7)	41 (21.8)
NOS	19 (5.9)	10 (7.6)	9 (4.8)
No diagnosis	8 (2.5)	1 (0.8)	7 (3.7)
CS category, <i>n</i> (%)			
IIA	17 (5.3)	14 (10.6)	3 (1.6)
IIB	9 (2.8)	4 (3.0)	5 (2.7)
IIIA	25 (7.8)	10 (7.6)	15 (8.0)
IIIB	33 (10.3)	10 (7.6)	23 (12.2)
IIIC	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
IV	232 (72.5)	94 (71.2)	138 (73.4)
No data	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
ECOG Performance Status, <i>n</i> (%)			
0	14 (4.4)	10 (7.6)	4 (2.1)
1	227 (70.9)	97 (73.5)	130 (69.1)
2	40 (12.5)	7 (5.3)	33 (17.6)
3	11 (3.4)	6 (4.5)	5 (2.7)
4	26 (8.1)	11 (8.3)	15 (8.0)
No data	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.5)

For further analysis, patients were divided into categories regarding clinical stage (CS) and ECOG PS, as shown in Table 4.

Table 4. Patients divided into categories by clinical stage and ECOG performance status.

Category	Total, <i>n</i> = 320	Pre-COVID-19, <i>n</i> = 132	COVID-19, <i>n</i> = 188
Clinical stage (CS), <i>n</i> (%)			
Non-advanced lung cancer (I-IIIa)	51 (15.9)	28 (21.2)	22 (11.7)
Advanced lung cancer (IIIB-IV)	268 (83.8)	104 (78.8)	165 (87.7)
No information	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
ECOG PS, <i>n</i> (%)			
Good (ECOG PS 0-1)	242 (75.6)	107 (81.1)	135 (71.8)
Poor (ECOG PS 2-4)	77 (24.1)	24 (18.2)	53 (28.2)
No information	1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)

Data on the treatment method used were reported (chemotherapy *n* = 173, radical radiotherapy *n* = 7, surgery *n* = 28, symptomatic treatment *n* = 26, chemoradiotherapy *n* = 27, palliative radiotherapy *n* = 4, no treatment due to death *n* = 8, immunotherapy *n* = 28, no treatment required *n* = 19). The type of treatment used is presented in the table below (Table 5).

Table 5. Comparison of types of treatment used in pre-COVID-19 and COVID-19 periods.

Type of Treatment	Total	Pre-COVID-19	COVID-19	<i>p</i>
CHTX	173	79	94	0.18
RTX	7	4	3	0.7
Surgery	28	17	11	0.25
Palliative	26	14	12	0.69
RTX and CHTX	27	9	18	0.08
Non-radical RTX	4	1	3	0.32
Death before treatment administered	8	1	7	0.03 *
Immunotherapy	28	4	24	0.001 *

* $p < 0.05$ CHTX—chemotherapy, RTX—radiotherapy.

In our study, we found a statistically significant difference in the performance status according to the WHO/ECOG PS scale in patients admitted to the hospital for the diagnosis of a lung tumour—in the pre-COVID-19 period, a more significant percentage of patients had high-performance status assessed as WHO 0-1 compared to the corresponding period in the COVID-19 period (ECOG PS 0-1 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 107 (81.1%) vs. 135 (71.8%); ECOG PS ≥ 2 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 24 (18.2%) vs. 53 (28.2%); $p = 0.04$). A similar relationship could be seen after the analysis of the clinical advancement of the disease. CS assessed on admission in the pre-COVID-19 and COVID-19 periods—during the pandemic, the percentage of patients presenting with more advanced cancer was significantly higher (CS I-IIIa pre-COVID-19 vs. COVID-19: 28 (21.2%) vs. 22 (11.7%); CS IIIB-IV pre-COVID-19 vs. COVID-19: 104 (78.8) vs. 165 (87.7). In comparison of the type of treatment used in the pre-COVID-19 and COVID-19 periods, we can observe that in the COVID-19 period, there were more cases of immunotherapy use and more patients who did not start the treatment because of death. We observed no significant difference in the frequency of other treatments used. We also compared the pre-COVID-19 and COVID-19 groups in terms of the percentage of radical treatment used—based on the data obtained, no significant difference in the frequency of radical treatment used in the period before and after the pandemic was found (radical treatment pre-COVID-19 vs. COVID-19: 29 (22%) vs. 32 non-radical treatment pre-COVID-19 vs. COVID-19 $p = 0.5$).

In a further analysis, we also performed a survival analysis between the pre-COVID-19 and COVID-19 groups. In the analysis, we mainly used the date of the last contact due to the inability to obtain information on the death date. There was no statistically significant difference in overall survival between the COVID-19 and pre-COVID-19 groups based (log-rank $p = 0.63$) (Figure 1).

As expected, patients treated radically were characterized by significantly longer survival (log-rank $p = 0.0001$) (Figure 2). However, there was no significant difference in survival between the analogous groups (radically and non-radical treated) in the pre-COVID-19 and COVID-19 periods ($p = 0.89$ and $p = 0.6$, respectively) (Figures 3 and 4).

Interesting results were observed when comparing the survival in individual histological types between the pre-COVID-19 and COVID-19 groups. After dividing into particular types, a significant increase in the survival of patients with adenocarcinoma during the pandemic period was observed compared to the period prior to the pandemic (log-rank $p = 0.07$) (Figure 5).

On the other hand, a significant reduction in the survival time of patients with NOS carcinoma during the pandemic compared to the pre-pandemic was observed (log-rank $p = 0.04$) (Figure 6).

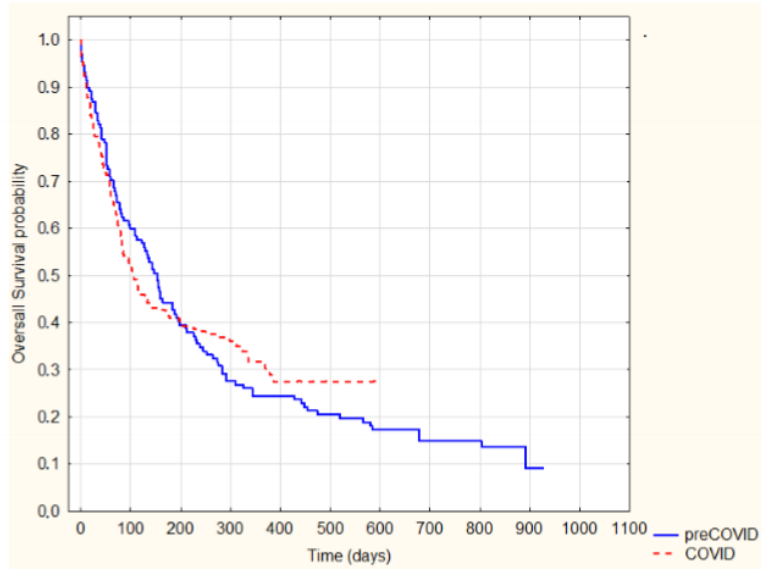


Figure 1. Kaplan–Meier Survival Analysis—pre-COVID-19 vs. COVID-19 overall survival, log-rank. $P = 0.63$.

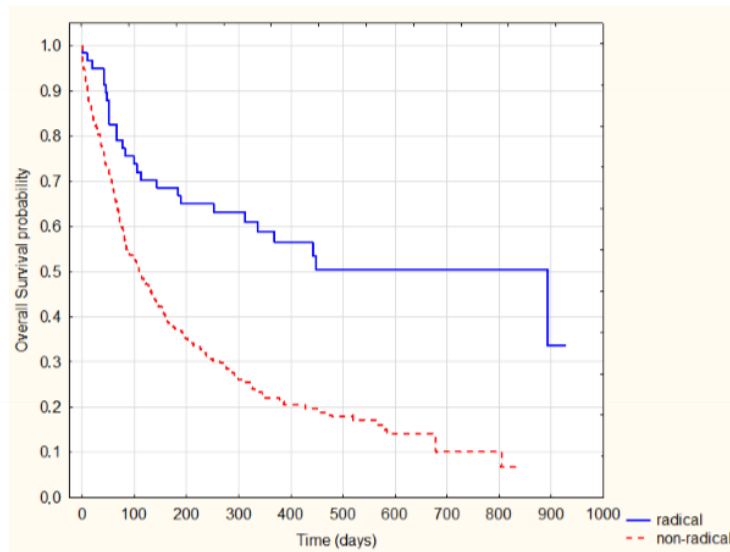


Figure 2. Kaplan–Meier Survival Analysis—radical vs. non-radical treatment, log-rank $p = 0.0001$.

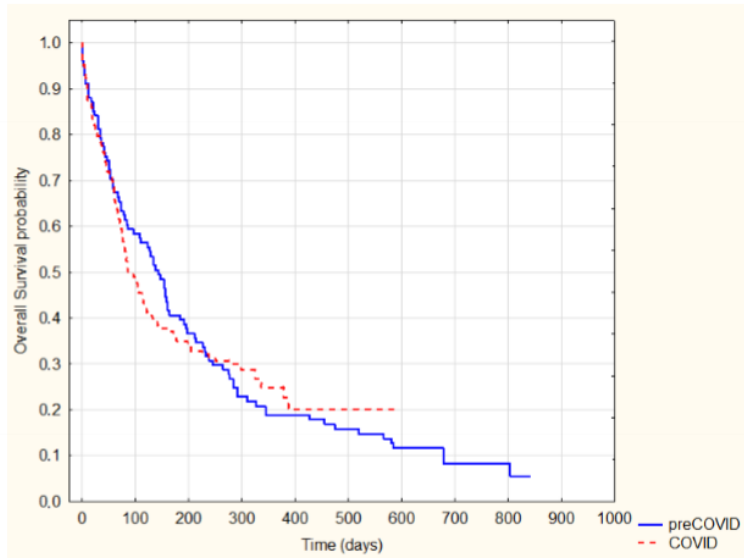


Figure 3. Kaplan–Meier Survival Analysis—non-radical treatment pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.89$.

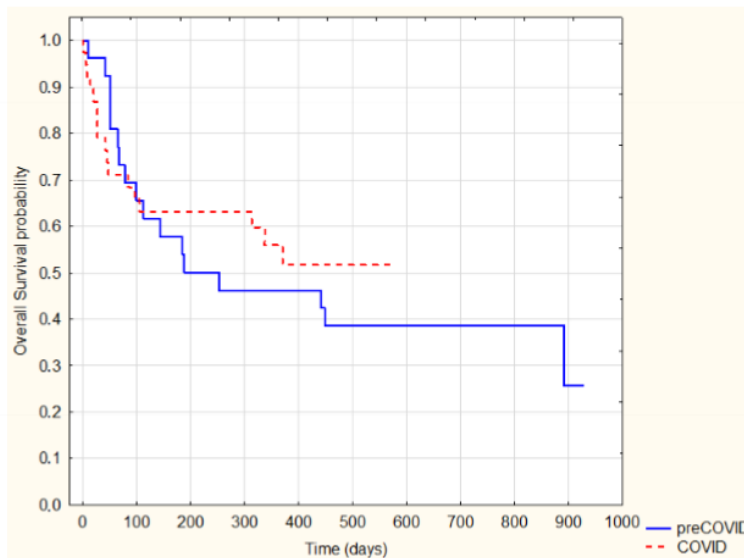


Figure 4. Kaplan–Meier Survival Analysis—radical treatment pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.6$.

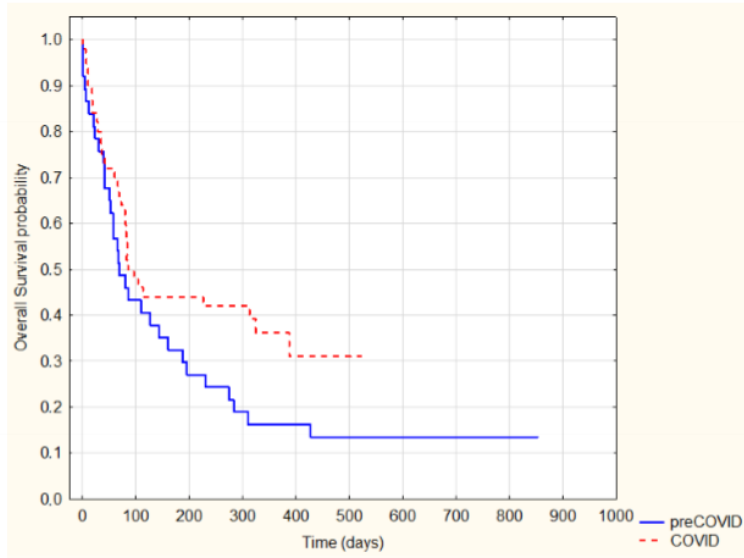


Figure 5. Kaplan–Meier Survival Analysis—adenocarcinoma pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.07$.

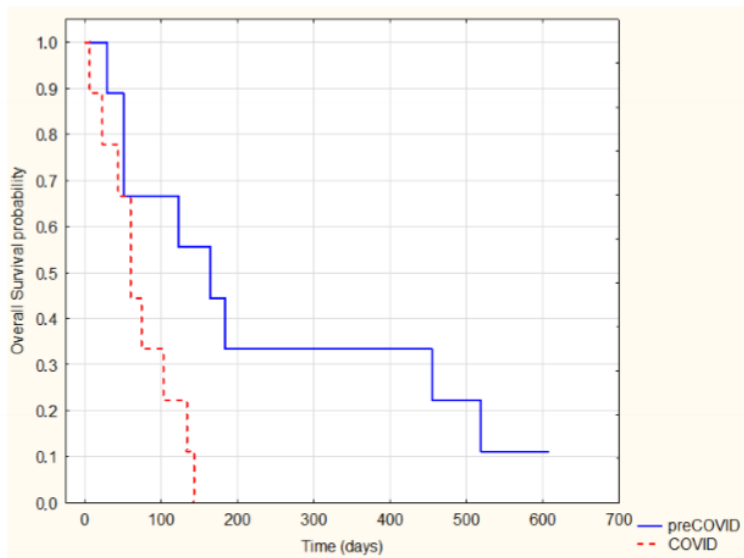


Figure 6. Kaplan–Meier Survival Analysis—NOS cancer pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.04$.

No statistically significant differences in survival were found in the remaining histological types (squamous and small-cell lung cancer) (Figures 7 and 8).

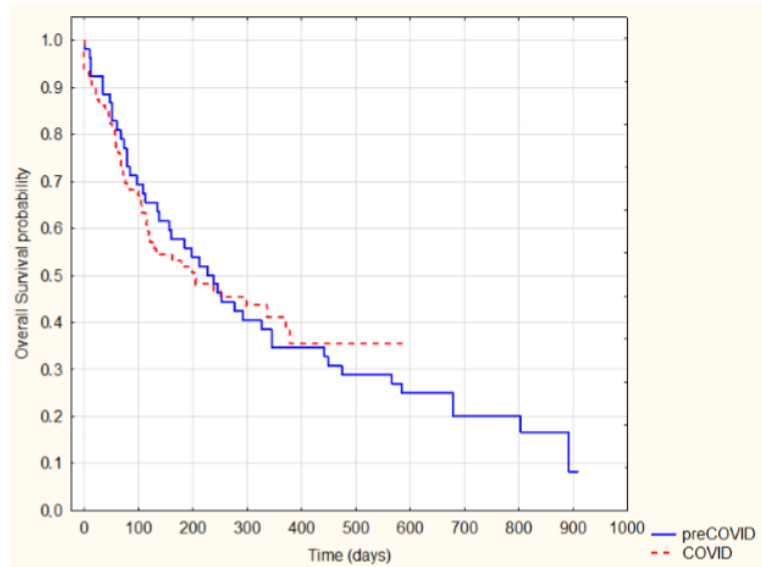


Figure 7. Kaplan–Meier Survival Analysis—squamous cancer pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.83$.

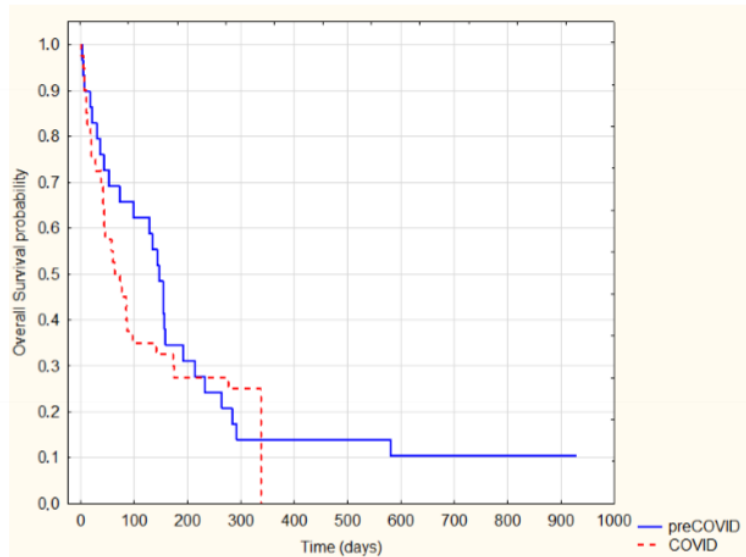


Figure 8. Kaplan–Meier Survival Analysis—small cell lung cancer pre-COVID-19 vs. COVID-19, log-rank $p = 0.71$.

4. Discussion

The coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak affected several aspects of the management of patients with cancer. Initially, the impact of the pandemic on the oncological population was difficult to estimate, and the factors responsible for the consequences were

the impact of the infection itself, as well as the indirect effects resulting from the collapse of the healthcare system and the general economic crisis [18]. As shown in COVID-19 and the cancer Research Network analysis (CCRN), trends suggested a significant decrease in all cancer-related patient encounters caused by the pandemic [19].

In a study by Rodriguez et al., conducted on the US population in the early stages of the pandemic, nearly half of the patients experienced changes in care because of the impact of the pandemic. Notably, the impact of the pandemic on cancer-related concerns, as well as the impact on social determinants of health, was more severe in people with advanced disease [20].

It was observed that patients with simultaneous cancer and COVID-19 had a higher risk of a severe disease course than patients without comorbid cancer [21]. Cancer patients had higher mortality rates from COVID-19 [22,23], especially those with lung cancer [24,25].

Treatment disorders and delays in cancer diagnosis may be associated with COVID-19, which may translate into negative clinical consequences in this group of patients. Many cancer patients have experienced changes in their lung cancer treatment plans [26]. COVID-19 reduced the number of lung cancer patients receiving cancer treatment. In the study by Araujo et al. in the Latin American Medical centre, two intervals were compared: pre-COVID-19 (March to May 2019) and COVID-19 pandemic (March to May 2020) periods. A significant decrease in patients undergoing cancer treatment was observed after the COVID-19 pandemic [27].

Reyes et al. [28] found that 38% fewer new lung cancer cases were diagnosed during COVID-19 compared with pre-COVID-19, with more symptomatic and severe NSCLC diagnosed during the pandemic. In the same study, the 30-day mortality rate in patients with newly diagnosed NSCLC significantly increased with the pandemic from 25% before COVID-19 to 49% during COVID-19. With SCLC's new diagnoses, the 30-day mortality rate jumped from 18% pre-COVID-19 to 32% during COVID-19. The observations are aligned with results obtained in our study. The ongoing study (MA03.08) revealed that lung cancer diagnosis was affected during the COVID-19 pandemic, with fewer cases diagnosed and more symptomatic diseases compared to 2019, which seems to be associated with worse outcomes [26].

The mortality rate in our study was not assessed because patient death occurring outside of the hospital is not reported. For our study, we used the date of the last contact with the patient and information about the dead or alive status via the eWUS system, but the calculations based on these data are of limited value. They do not accurately reflect the survival time because the loss of contact could have been influenced by either the patient's death and qualification for palliative treatment or hospitalization and treatment in another hospital.

An interesting fact in our study is the significantly longer survival of patients with adenocarcinoma during a pandemic compared to the period before the pandemic. One of the possible reasons for this may be the increased recruitment of these patients to clinical trials caused by the introduction of NGS as the standard of care in our centre for each patient diagnosed with adenocarcinoma, which may also explain increased immunotherapy use in our department in the COVID-19 era.

5. Conclusions

The COVID-19 pandemic has had an early negative effect on lung cancer patients. As shown, during the COVID-19 period, patients reporting lung tumours tended to have worse performance status upon admission. Patients were admitted with the more advanced disease during the pandemic time. More immunotherapy and more deaths before the start of treatment in the COVID-19 period occurred during the COVID-19 period. The general OS was similar between the two periods. However, we observed longer OS in adenocarcinoma patients and shorter OS in NOS cancer patients during COVID-19. Further studies focusing on the analysis of the causes of differences between the groups are needed.

Author Contributions: Conceptualization, D.M. and B.K.; methodology, L.M. and A.M.-M.; validation, R.M.M. and L.M.; formal analysis, P.C., A.K. and A.M.-M.; investigation, D.M., M.D. and B.K.; data curation, P.C. and A.K.; writing—original draft preparation, D.M.; writing—review and editing, M.D., B.K. and R.M.M.; visualization, D.M.; supervision, R.M.M.; project administration, B.K. and R.M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data available on request from the authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**, *323*, 1061–1069. [CrossRef] [PubMed]
- Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 727–733. [CrossRef] [PubMed]
- Weekly Epidemiological Update on COVID-19—21 December 2022. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update---21-december-2022> (accessed on 8 January 2023).
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice, C.; Dicker, D.; Pain, A.; Hamavid, H.; Moradi-Lakeh, M.; MacIntyre, M.F.; Allen, C.; Hansen, G.; Woodbrook, R.; et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* **2015**, *1*, 505–527. [CrossRef]
- Huang, J.; Deng, Y.; Tin, M.S.; Lok, V.; Ngai, C.H.; Zhang, L.; Lucero-Prisno, D.E.; Xu, W.; Zheng, Z.-J.; Elcarte, E.; et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *CHEST* **2022**, *161*, 1101–1111. [CrossRef]
- Allemani, C.; Matsuda, T.; Di Carlo, V.; Harewood, R.; Matz, M.; Nikšić, M.; Bonaventure, A.; Valkov, M.; Johnson, C.J.; Estève, J.; et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* **2018**, *391*, 1023–1075. [CrossRef]
- Nicola, M.; O’Neill, N.; Sohrabi, C.; Khan, M.; Agha, M.; Agha, R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic—Review article. *Int. J. Surg.* **2020**, *77*, 206–216. [CrossRef]
- Wang, C.; Horby, P.W.; Hayden, F.G.; Gao, G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* **2020**, *395*, 470–473. [CrossRef]
- Bakouny, Z.; Hawley, J.E.; Choueiri, T.K.; Peters, S.; Rini, B.I.; Warner, J.L.; Painter, C.A. COVID-19 and Cancer: Current Challenges and Perspectives. *Cancer Cell* **2020**, *38*, 629–646. [CrossRef]
- Tiotiu, A.; Chong Neto, H.; Bikov, A.; Kowal, K.; Steiropoulos, P.; Labor, M.; Cherrez-Ojeda, I.; Badellino, H.; Emelyanov, A.; Garcia, R.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the management of chronic noninfectious respiratory diseases. *Expert Rev. Respir. Med.* **2021**, *15*, 1035–1048. [CrossRef]
- Melidis, C.; Vantsos, M. [Comment] Ethical and practical considerations on cancer recommendations during COVID-19 pandemic. *Mol. Clin. Oncol.* **2020**, *13*, 5. [CrossRef]
- American Society of Clinical Oncology. ASCO Survey on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Oncology (ASCO) Registry. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659135> (accessed on 11 January 2023).
- Rubinstein, S.M.; Steinharter, J.A.; Warner, J.; Rini, B.I.; Peters, S.; Choueiri, T.K. The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer. *Cancer Cell* **2020**, *37*, 738–741. [CrossRef] [PubMed]
- Kuderer, N.M.; Choueiri, T.K.; Shah, D.P.; Shyr, Y.; Rubinstein, S.M.; Rivera, D.R.; Shete, S.; Hsu, C.Y.; Desai, A.; de Lima Lopes, G.; et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): A cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1907–1918. [CrossRef] [PubMed]
- Moubarak, S.; Merheb, D.; Basbous, L.; Chamseddine, N.; Bou Zerdan, M.; Assi, H.I. COVID-19 and lung cancer: Update on the latest screening, diagnosis, management and challenges. *J. Int. Med. Res.* **2022**, *50*, 3000605221125047. [CrossRef] [PubMed]
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef] [PubMed]
- Rodriguez-Morales, A.J.; Cardona-Ospina, J.A.; Gutiérrez-Ocampo, E.; Villamizar-Peña, R.; Holguín-Rivera, Y.; Escalera-Antezana, J.P.; Alvarado-Arnez, L.E.; Bonilla-Aldana, D.K.; Franco-Paredes, C.; Henao-Martínez, A.F.; et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* **2020**, *34*, 101623. [CrossRef] [PubMed]
- Raymond, E.; Thieblemont, C.; Alran, S.; Faivre, S. Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer. *Target. Oncol.* **2020**, *15*, 249–259. [CrossRef]

19. London, J.W.; Fazio-Eynullayeva, E.; Palchuk, M.B.; Sankey, P.; McNair, C. Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters. *JCO Clin. Cancer Inform.* **2020**, *4*, 657–665. [[CrossRef](#)]
20. Rodriguez, G.M.; Ferguson, J.M.; Kurian, A.; Bondy, M.; Patel, M.I. The Impact of COVID-19 on Patients With Cancer: A National Study of Patient Experiences. *Am. J. Clin. Oncol.* **2021**, *44*, 580–587. [[CrossRef](#)]
21. Tian, J.; Yuan, X.; Xiao, J.; Zhong, Q.; Yang, C.; Liu, B.; Cai, Y.; Lu, Z.; Wang, J.; Wang, Y.; et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 893–903. [[CrossRef](#)]
22. Dai, M.; Liu, D.; Liu, M.; Zhou, F.; Li, G.; Chen, Z.; Zhang, Z.; You, H.; Wu, M.; Zheng, Q.; et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* **2020**, *10*, 783–791. [[CrossRef](#)]
23. Mehta, V.; Goel, S.; Kabarriti, R.; Cole, D.; Goldfinger, M.; Acuna-Villaorduna, A.; Pradhan, K.; Thota, R.; Reissman, S.; Sparano, J.A.; et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* **2020**, *10*, 935–941. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Garassino, M.C.; Whisenant, J.G.; Huang, L.-C.; Trama, A.; Torri, V.; Agustoni, F.; Baena, J.; Banna, G.; Berardi, R.; Bettini, A.C.; et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): First results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 914–922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Rogado, J.; Pangua, C.; Serrano-Montero, G.; Obispo, B.; Marino, A.M.; Pérez-Pérez, M.; López-Alfonso, A.; Gullón, P.; Lara, M.Á. COVID-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer* **2020**, *146*, 19–22. [[CrossRef](#)]
26. Elkrief, A.; Kazandjian, S.; Bouganim, N. Changes in Lung Cancer Treatment as a Result of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Oncol.* **2020**, *6*, 1805–1806. [[CrossRef](#)]
27. Araujo, S.E.A.; Leal, A.; Centrone, A.F.Y.; Teich, V.D.; Malheiro, D.T.; Cypriano, A.S.; Cendoroglo Neto, M.; Klajner, S. Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: Experience of a cancer center in a Latin American pandemic epicenter. *Einstein* **2020**, *19*, eAO6282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Reyes, R.; López-Castro, R.; Auclin, E.; García, T.; Chourio, M.J.; Rodriguez, A.; López, L.; Laguna, J.C.; Lucena, C.; Molins, L.; et al. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **2021**, *16*, S141. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A
systematic review**

Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M.

Advances in Medical Sciences, 2021, 66(2):381-387

<https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.005>

IF= 2.852; MNiSW=100.000



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Advances in Medical Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/advms

Review article

Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review

Damian Mojsak^{*}, Beata Kuklińska, Łukasz Minarowski, Robert Marek Mróz

2nd Department of Lung Diseases and Tuberculosis, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:
Non-small cell lung cancer
Immunotherapy
ECOG PS 2
Immune checkpoint inhibitors
Antibodies

ABSTRACT

Background: Patients with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 2 (ECOG PS 2) are not included in most randomized clinical trials and registry studies. Nevertheless, immune checkpoint inhibitors are registered in the USA and Europe regardless of the performance status. Evidence regarding the effectiveness and safety of such treatment in this cohort is sparse.

Methods: Using PubMed (to July 2020), the relevant literature on the effect of ECOG PS 2 on the efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with ECOG PS 2 was searched.

Results: A database search conducted using an international repository (PubMed) identified 191 records. Additional 3 records were identified through other sources. After pre-selection, 92 records were excluded, and 102 full-text articles were assessed for eligibility. With further exclusion of articles not meeting the inclusion criteria, 44 studies were entered into the qualitative synthesis.

Conclusions: Immunotherapy seems to be justified in PS 2 patients with NSCLC. This method of treatment has been proven to be safe and tolerable. However, outcomes in this population remain suboptimal and the impact of immunotherapy in this cohort is less dramatic. Multiple scales evaluating many factors beyond PS scores have been suggested to help stratify the PS 2 to reinforce the chance of achieving better treatment outcomes. Randomized trials are needed to determine the benefits of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for patients with poor ECOG PS.

1. Introduction

In the last decade, significant advances have been made in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). For a long time, chemotherapy remained the only form of treatment for advanced lung cancer. In recent years, an increase in the survival time and improvement in the quality of life of patients with NSCLC have been observed, which results, among others, from precise histopathological and molecular diagnostics and personalized therapy selection. New treatment modalities for lung cancer include immune checkpoint inhibitors (ICIs), which use the natural ability of the patient's immune system to recognize and destroy cancer cells [1]. The introduction of ICIs profoundly changed the treatment of NSCLC.

To date, over a dozen of randomized phase III trials have been conducted to evaluate the effects of ICIs (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, and ipilimumab) in locally advanced and

metastatic NSCLC as first and second-line treatment. However, the studies that led to the approval of these drugs and nearly all randomized and registry studies, included patients with only Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 or 1 [1–11]. Unfortunately, patients with ECOG PS 2 were excluded from most ICI studies. A study by Yoo et al. [12] showed that only about 30% of NSCLC patients would qualify for phase III trials with ICIs, suggesting the existence of a considerable gap between the real-life and trial NSCLC population. In another study, under real-world conditions, the authors report that ECOG PS 2 patients may constitute up to 40% of all NSCLC patients [13]. Therefore, the decision to qualify these patients for treatment is a common clinical dilemma. The presented data indicate, that patients with a worse degree of PS defined according to the ECOG scale pose a significant challenge.

^{*} Corresponding author. 2nd Department of Lung Diseases and Tuberculosis, Medical University of Białystok, Zurawia 14, 15-540, Białystok, Poland.
E-mail address: damian.mojsak@umb.edu.pl (D. Mojsak).

<https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.005>

Received 9 February 2021; Received in revised form 6 May 2021; Accepted 13 July 2021

Available online 24 July 2021

1896-1126/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of Medical University of Białystok. This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

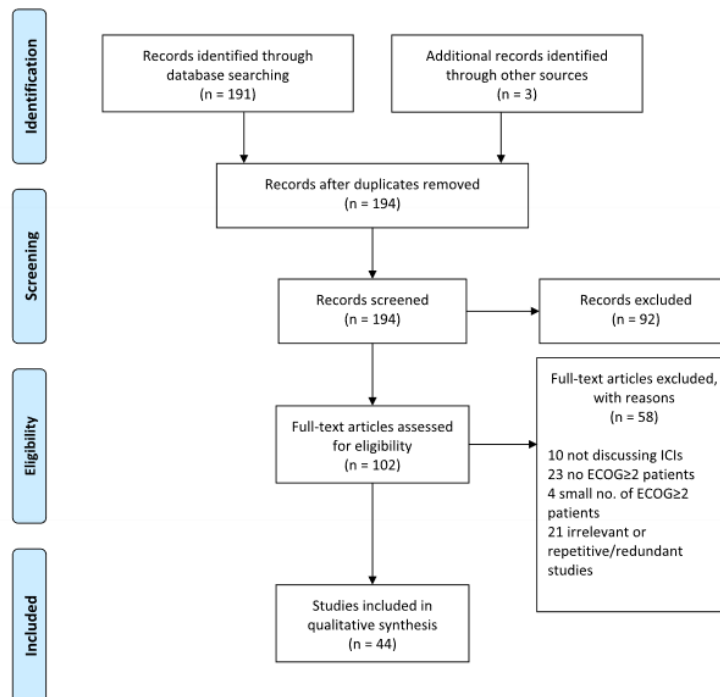


Fig. 1. PRISMA flow diagram for study selection. Based on: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6 (7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>.

2 Materials and Methods

2.1 Evidence acquisition

We performed a systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (available from: <http://www.prisma-statement.org/>).

2.2 Search strategies

We reviewed the MEDLINE online database (PubMed) for all studies reporting immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS 2 published up till August 9, 2020. The searched phrase was “((performance status 2) OR (PS 2) OR (WHO score 2) OR (Zubrod Score 2) OR (ECOG 2)) AND ((immunotherapy) OR (nivolumab) OR (atezolizumab) OR (pembrolizumab)) AND ((non-small cell lung cancer) OR (NSCLC))”. The filters used included the following studies: Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Preprint, Randomized Controlled Trial, Retracted Publication, Retraction of Publication, Review, Systematic Review, Twin Study.

2.3 Study selection

Inclusion criteria were:

- 1) human retrospective or prospective study with patients 18 years of age or older,
- 2) NSCLC,
- 3) ECOG PS 2 or more,
- 4) ICIs administered in the first or subsequent line of therapy.

Additionally, the research included in the analysis had to fulfill the following criteria: full-text articles, species: humans only, subject: cancer, age: adult 19+ years.

3 Results and Discussion

3.1 Characteristics of the included studies

After initial literature search, 191 articles were found. Additionally, 3 more articles found via reference analysis in cited articles were included that were not identified through initial search. After reviewing the titles and abstracts, 102 studies remained, and their full texts were assessed for eligibility. Of the eligible 102 studies, 58 studies were excluded, because they were missing an outcome of interest or were repetitive and redundant. Ultimately, 44 studies were selected for analysis (Fig. 1).

3.2 Immunotherapy in ECOG PS ≥ 2 population

Both, the United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) have registered ICIs regardless of the PS, despite the lack of evidence for the efficacy and safety of patients with ECOG PS ≥ 2 due to the exclusion of this cohort from the majority of randomized controlled trials (RCTs). Patients with ECOG PS 3 and 4 are

mostly excluded from treatment with ICIs. However, patients with ECOG PS 2, present a challenge. Patients with ECOG PS 2 are defined as outpatients, capable of self-care, and are up and about for more than 50% of daytime. The introduction of ICI treatment in this group of patients seems to be particularly encouraging, as the profile of side effects is more favorable than that of classic chemotherapy [14]. Data on outcomes for patients with lower performance status are sparse.

3.3. ECOG PS scale as a qualification tool for immunotherapy

PS is a general measure of a patient's functional status. It defines the general condition of the patient, the impact of tumor symptoms, and comorbidities, on the daily functioning of the patient. The ECOG PS divides patients into 5 categories based on the interference of symptoms with normal activity and the percentage of hours spent in bed awake [15]. The degree of PS efficiency assessed by doctors and nurses is very consistent. Interestingly, during self-assessment, patients tend to rate their PS as worse than their doctors [16]. One of the strongest predictors of response and survival in patients with advanced NSCLC is PS [17]. In general, poorer PS is responsible for lower response rates to chemotherapy, shorter time to treatment failure, and shorter progression-free survival [18].

However, patients with PS 2 may be heterogeneous. The lower PS may be due to tumor-related symptoms (pain, anorexia, fatigue, and weight loss), concomitant diseases, age-related deterioration in functional status, or a combination of these factors. In Italy, a multicenter, retrospective study (GOIRC-2018-01) was conducted among patients with NSCLC with programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression $\geq 50\%$, with ECOG PS 2 [19]. Outcomes of treatment in this group of patients were generally poor. However, the study showed a longer time to progression in patients whose PS resulted from the coexistence of comorbidities (progression free survival, PFS - median 5.6 months), compared to the group without comorbidities and with worse performance resulting from cancer (PFS - median 1.8 months). For overall survival (OS), the median was 11.8 months versus 2.8 months, respectively. In the presented study, in which the PS was determined by the advancement of the neoplastic disease or the presence of comorbidities, it was possible to demonstrate a better prognosis among patients whose PS was determined by the comorbidities and not the disease itself.

Many studies confirm that PS ≥ 2 is the most important and an unfavorable prognostic factor of the immunotherapy, while there are no studies analyzing the causes of low PS. The conclusions from the above mentioned GOIRC study [19], lead to the supposition that the PS 2 patient population is a highly heterogeneous group. Therefore, criteria and scales are sought to identify patients with a worse degree of fitness who have the best chance of benefiting from such treatment. Early identification of individuals with a low chance of achieving a sustained clinical response with ICIs would minimize the risk of inappropriate treatment, unnecessary toxicity, and the high cost of such therapy [7]. Despite the benefits of OS and time to disease progression, only a fraction of patients respond to immunotherapy and experience sustained effects [20].

Apart from the PS score, a plethora of biomarkers is also used for immunotherapy eligibility in the lung cancer patients, in most of the reviewed studies a PD-L1 score is the most prevalent (Supplementary Table 1). Such biomarkers as tumor mutational burden (TMB) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) are not widely used as they are not validated in large RCTs, but should be considered as an endpoint for future studies, as presented below [21–23]. Identifying the predictive and prognostic biomarkers necessary to select the patients most likely to respond to immunotherapy is extremely important and is currently being intensively studied.

3.4. Results of immunotherapy treatment in ECOG PS ≥ 2 patients

Most of the available literature on the treatment outcomes in patients with PS ≥ 2 are retrospective “real-world” studies comparing treatment

outcomes with those obtained in clinical trials. Undeniably, the presence of a poorer ECOG PS ≥ 2 condition correlates with a shorter survival rate expressed as OS. Moreover, the study by Garde-Noguera et al. [24] shows, that a worse prognosis is due to a short period of time from previous treatment and more than one metastatic location.

A perfect biomarker has not been found. Neither the expression of PD-L1 on tumor cells nor TMB is a perfect predictor for immunotherapy [25]. Some patients with no or low levels of PD-L1 expression may achieve good responses to immunotherapy, indicating group heterogeneity apart from PD-L1 expression. Therefore, it is necessary to continue research to determine which biomarkers may best serve as predictors of response.

Dall'Olio et al. [26] conducted a meta-analysis of available clinical studies regarding immunotherapy in any line used in the NSCLC patients with ECOG PS ≥ 2 . In a systematic review, the authors analyzed 19 studies with 3600 patients, 757 of whom had ECOG PS > 1 . As expected, a PS of 2 or more resulted in poorer OS, PFS, and overall response rate (ORR). The data revealed, that despite the exclusion of ECOG PS > 1 from clinical trials, ICIs are widely used in these patients, given their favorable toxicity profile. More than 20% of the patients treated with ICI have a PS > 1 . Interestingly, a high level of OS and PFS heterogeneity was found between different studies, which was not fully explained by a different proportion of ECOG PS 3–4 patients, which may imply an intrinsic heterogeneity of ECOG PS 2 population as well as the subjectivity of ECOG PS evaluation.

The combination of chemotherapy and immunotherapy in ECOG PS 2 patients was investigated in a study by Bonomi et al. [27], in which researchers assessed the effects of low-dose carboplatin and paclitaxel chemotherapy combined with pembrolizumab immunotherapy in patients with metastatic NSCLC and poor PS. Patients with advanced NSCLC and PS 2 were randomized to pembrolizumab monotherapy (10 patients) or pembrolizumab combined with weekly carboplatin and paclitaxel (10 patients). The study showed, that administration of this chemotherapy-immunotherapy regimen to patients with advanced NSCLC and PS 2 was well tolerated and immunologically and clinically active [27].

Montana et al. [28], assessed the effectiveness of nivolumab in real-life settings. The population study included a high proportion of patients with an ECOG-PS 2 or more (39.8%). Despite significantly poorer treatment results in this cohort, the authors indicate that immunotherapy should be considered, as both OS and PFS are similar to those observed with docetaxel treatment.

In the RCT CheckMate 171 [29], the researchers assessed the efficacy of nivolumab in patients with ECOG PS 0–2. As expected, patients with ECOG PS 2 had shorter survival than patients with ECOG PS 0–1 (median OS 5.2 months vs 10 months, for all patients in the study), but importantly, no increased incidence of adverse effects was observed [29]. Another RCT, CheckMate 153 [30], included older patients aged 70 or older and patients with ECOG PS 2. As expected, the estimated median OS was lower for PS 2 patients at 3.9 months (95% CI 3.1–6.3), compared with 10.5 (95% CI 9.3–11.4) in PS 0–1. The duration of treatment in PS 2 patients was shorter than in patients with PS 0–1 (median 1.4 months versus 3.5 months due to higher mortality and requests for treatment discontinuation). Immunotherapy safety data from the CheckMate 171 and 153 indicate that immunotherapy is safe and well-tolerated in PS 2 patients, with reasonable efficacy. Both of the studies were analyzed among others in a review performed by Carmichael et al. [31] focused on NSCLC treatment results in older patients and patients with poor PS, although researchers agreed that despite proven safety survival results remain relatively poor in PS 2 group.

CheckMate 817 [32] was a phase IIIb, multicohort, non-randomized study evaluating the safety and efficacy of the combined nivolumab and ipilimumab as a first-line in advanced NSCLC. The study included patients with ECOG PS 2 (n = 139/198). The rate of serious treatment-related adverse effects (TRAEs) was 26% for ECOG PS 2 patients and 35% for ECOG PS 0–1. One-year PFS was achieved in 25% of patients with ECOG PS 2 compared with 35% in ECOG PS 0–1. The

combination of nivolumab and ipilimumab in ECOG PS 2 patients had a similar safety profile compared to ECOG PS 0–1 patients, even if the outcome was poorer. One more study is currently underway looking at the combination of nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin-based doublet for the first-line treatment of ECOG PS 2 with advanced NSCLC (NCT03351361).

PePS2 is a single-arm, phase II trial performed by Middleton et al. [33] to evaluate pembrolizumab in NSCLC patients with PS 2. It is currently the only study designed to prospectively evaluate pembrolizumab in patients with PS 2. The authors of the study paid particular attention to the correct assessment of patients' condition. To ensure the stability and consistency of the ECOG PS assessment, a physician performed a PS assessment with an interval of 2 weeks. This study confirmed the safety of ICI use in this population. The results of such treatment, expressed as an assessment of the durable clinical effect (DCB; defined as the presence of complete response, partial response or stable disease lasting at least until the second computed tomography scan at 18 weeks) were at least similar to patients with ECOG PS 0–1 receiving pembrolizumab in the second line of treatment with simultaneous safety of use, as no increased incidence of adverse reactions was observed in this group of patients.

In Germany, Sebastian et al. [34] conducted an observational study "NIS ENLARGE-Lung" on a group of 628 patients with squamous and non-squamous cell carcinoma who received nivolumab in the second or subsequent line of treatment. The mean age of the patients enrolled in the study was 65 years, but patients aged 70–80 (n = 176, 28%) and over 80 (n = 37, 6%) were also included in the study. Most of the patients were ECOG PS 0–1 (n = 467, 74%), and a group of 76 (12%) patients had ECOG PS 2, 3 and 4. The median OS for patients with squamous cell carcinoma was 10.4 months, and with non-squamous cell carcinoma - 13.1 months. The median OS for patients ≥ 75 years of age was 10.8 months, with ECOG PS ≥ 2 - 7.5 months, and with ECOG PS 3–4 - 5.6 months. It should be noted that this is one of few studies that also included older adult patients and patients with a lower level of PS.

3.5 Biomarkers and scales to predict the efficacy of immunotherapy in ECOG PS 2 patients

High-performance predictive biomarkers are required to guide treatment options. The available literature lacks clear criteria for patient selection based on the biomarker (PD-L1 expression, neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR or other). In the reviewed studies, in most of the cases the inclusion criteria for patients who received appropriate antibody were not described.

One proposed biomarker for predicting immunotherapeutic response is the NLR. In a study by Bagley et al. [22], conducted in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab, pretreatment NLR ≥ 5 was associated with worse outcomes. It is noteworthy, that the same study also showed that ECOG PS ≥ 2 was the most important factor in worsening prognosis, even exceeding the prognostic value of NLR alone. Li et al. [23], performed a meta-analysis of 17 eligible studies confirming the role of pretreatment NLR in predicting treatment outcomes in advanced NSCLC patients treated with ICIs [23]. In a study by Shiroyama et al. [35], serum albumin < 3.7 g/dL, NLR ≥ 4 , and advanced lung cancer inflammation index (ALI) < 18 were significantly associated with poor PFS and early progression in a univariate analysis.

In a retrospective study, Taniguchi et al. [36] analyzed the data of 201 patients with PS ≥ 2 treated with nivolumab. The analysis showed that, in addition to PS ≥ 2 , concomitant steroid use at the start of treatment and high lactate dehydrogenase (LDH) level > 240 IU are unfavorable prognostic factors resulting in low PFS. Kataoka et al. [37], found in their study, that elevated carcinoembryonic antigen (CEA) was independently associated with worse PFS. Another factor that negatively influences survival and disease control during ICI therapy is the cachexia-sarcopenia syndrome, as shown in the study by Roch et al. [38].

Pantano et al. [21], conducted a multicenter retrospective study in

Table 1

The EPSiLoN scale - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), smoking, liver metastases, lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). The scale name is an acronym named after the factors taken into account. This scale is used for the clinical and biochemical prognostic assessment of the benefit of immunotherapy in the second or further treatment line (Prelaj et al. [39]).

Prognostic factor	Assessment	Point
ECOG PS	1	0
	2	1
Smoking (pack-years)	≥ 40	0
	< 40	1
Liver metastases	No	0
	Yes	1
LDH (mg/dL)	< 400	0
	≥ 400	1
NLR	< 4	0
	≥ 4	1

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PS, performance status.

Prognostic groups: best: 0 points; intermediate: 1–2 points; poor: 3–5 points. (Reprinted from: *Cancers (Basel)*, 2019 Dec 5; 11(12):1954, Prelaj A, Ferrara R, Rebuzzi SF et al., EPSiLoN: A Prognostic Score for Immunotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Validation Cohort, Copyright 2019 with permission from Prelaj A.).

Table 2

DiM scale. This scale was originally used to determine the prognosis of patients undergoing second-line treatment with classical chemotherapy and can be used to assess the prognosis of patients treated with immunotherapy. It takes into account ECOG performance status, sex, histologic type of tumor, tumor stage, previous use of platinum-based chemotherapy, and response to first-line treatment (Di Maio et al. [40]).

	Points			
	0	1	2	7
Sex	Female	Male		
ECOG PS	0		1	2
Tumor stage	IIIb	IV		
Histologic type	Adenocarcinoma	Squamous	Other	
First-line therapy type	Nonplatinum-based		Platinum-based	
ORR to first-line	Yes	No		

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ORR, objective response rate; PS, performance status.

Prognostic groups: best: < 5 points, intermediate: 5–9 points, poor: > 9 points. (Reprinted from: *European Journal of Cancer*, 2010 Mar; 46(4), Di Maio M, Lama N, Morabito A, Smit EF et al., Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomized trials, 735–43., Copyright 2010 with permission from Elsevier).

294 patients treated with nivolumab. Of the 50 variables analyzed, the authors found that 5 significantly affected the survival of treated patients: ECOG PS, the size of the largest brain metastasis, the number of metastatic sites, toxicity, and malignant pleural effusion. Malignant pleural effusion was the only variable that significantly influenced the objective response rate and correlated with all the study endpoints.

Attempts have been made to combine several prognostic factors on a scale that stratifies patients depending on the likelihood of obtaining good treatment outcomes. Prelaj et al. [39], proposed to use the EPSiLoN scale, which was used in a group of 193 patients (second-line immunotherapy 61%; further-line immunotherapy 39%) (Table 1). The scale is based on retrospective analysis of peripheral blood biomarker expression in 154 patients with advanced NSCLC receiving immunotherapy. The analysis showed that the assessment of 5 variables at baseline, including smoking, ECOG PS, liver metastases, LDH, and NLR combined for a prognostic score (EPSiLoN), can predict the outcome of immunotherapy. When assessing the prognostic factors presented in the scale, it was found that the median PSF with a favorable result is 6 months, with an

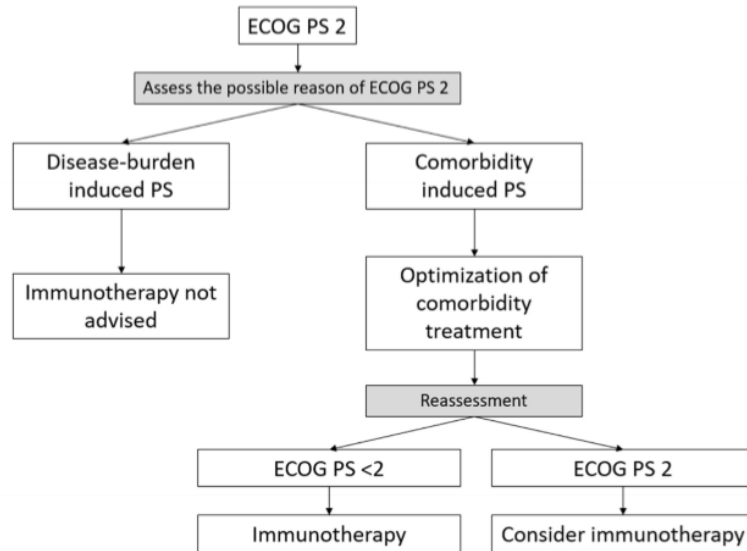


Fig. 2. Decision-making diagram regarding the use of ICI treatment in an ECOG PS 2 patients.

intermediate result it is 3.8 months, and with an unfavorable result 1.9 months. For OS, the median is 24.5, 8.9, and 3.4 months, respectively [39].

The DiM scale is another tool supporting the qualification of patients for ICI treatment. It was first introduced by Di Maio et al. [40], to determine the prognosis of response to treatment in the second and subsequent lines of chemotherapy. Factors used in the scale included ECOG PS, gender, tumor histology, tumor stage, prior platinum-based chemotherapy, and response to first-line treatment. In a multicenter study, Prelaj et al. [41] analyzed 347 patients (median age: 66 years, 30–88 years), who demonstrated the usefulness of the DiM scale in determining the prognosis of treatment results also in the case of immunotherapy (second-line or subsequent treatment) (Table 2). The authors distinguished 3 groups of patients, based on the collected data, depending on the obtained result: group I with <5 points, group II with 5–9 points, and group III with >9 points. Significant differences were shown in the survival of both groups: OS was 18 months in group I, 8.5 months in group II, and 2.6 months in group III. The PFS was 3.4 months, 3.7 months, and 1.9 months, respectively. The researchers concluded that immunotherapy should not be used in patients with the worst prognosis (shortest OS and PFS at 2.6 and 1.9 months, respectively).

The iSEND model (immunotherapy, Sex, ECOG PS, NRL, and Delta NLR model) is another model that can predict the clinical outcomes of advanced NSCLC receiving nivolumab in the good, intermediate, or poor-risk groups. It utilizes differential weightings from multiple readily available variables and after proper validation, can be useful as a predictive model for problematic cases [42].

Despite many promising results and proven safety, immunotherapy should be used with caution in PS 2 patients. A study by Inoue et al. [43] showed, that among other factors, $PS \geq 2$ is an independent prognostic factor of early death, defined as death within 3 months of initiating nivolumab therapy. In a study by Petrillo et al. [44], patients with advanced NSCLC and impaired PS experienced significantly shorter survival after ICI treatment and more often received ICIs near death than patients with better PS. The end of life use of ICI was associated with less

hospice use and an increased risk of death in hospital, emphasizing the need to communicate about potential trade-offs with ICI.

3.6. Limitations of the study

Even though a systematic review is considered as the best evidence for getting an answer to a research question, in case of administering immunotherapy in ECOG PS 2 it is difficult to indicate definitive approach. In most of the cases, the analyzed literature included retrospective studies with very few randomized control trials and prospective studies thus indicating possible area of research rather than giving clear guidelines. Analyzed material in this systematic review includes articles published up till August 9, 2020 and does not include articles significant for the subject that appeared after this date.

4. Conclusions

Based on the presented data, immunotherapy seems to be justified in PS 2 patients with NSCLC. This method of treatment has been proven safe and tolerable. However, outcomes regarding survival in this population remain suboptimal and the treatment results are less spectacular. The presented data highlight the possible heterogeneity of the PS 2 population with differences in OS, PFS, and ORR between different studies, thus suggesting the presence of factors influencing treatment results.

In view of the diverse nature of the ECOG PS assessment and increasing evidence for a different prognosis depending on the cause, it seems justified to focus in particular on the group of patients with PS 2 and lung cancer, in whom PS results from comorbidities.

In this group, not only a better prognosis is indicated, but also the need for a thorough assessment of the advancement of comorbidities, their optimization and possible re-evaluation before making a final decision regarding the use of immunotherapy.

Therefore, we propose a block diagram that may help guide the decision to use the ICI treatment in the ECOG PS 2 patients (Fig. 2).

The available literature lacks clear criteria for patient selection based on the biomarker (PD-L1, LNR expression or other). In the reviewed papers, in most of the cases, patients received the appropriate antibody at specified times without describing inclusion criteria. Hence, a prospective evaluation of the efficacy of anti-PD-L1 therapy with ECOG PS 2 in future clinical trials is needed.

The optimal biomarker for prognosis has not yet been found. Worse PS remains the most important factor influencing the results of immunotherapy. Multiple scales evaluating many factors in addition to PS scores have been proposed to help stratify the PS 2 by chance of achieving better treatment results. Randomized trials are needed to determine the benefit of ICI for ECOG PS 2 patients.

Financial disclosure

This research received no external funding.

The author contribution

Study Design: Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Łukasz Minarowski, Robert Marek Mróz.

Data Collection: Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Łukasz Minarowski.

Statistical Analysis: n/a.

Data Interpretation: Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Łukasz Minarowski.

Manuscript Preparation: Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Łukasz Minarowski, Robert Marek Mróz.

Literature Search: Damian Mojsak, Łukasz Minarowski.

Funds Collection: n/a.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interests.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.005>.

References

- [1] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinó L, Eberhardt WEH, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- [2] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>.
- [3] Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Mella PFG, Barlesi F, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3449–57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7629>.
- [4] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
- [5] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>.
- [6] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- [7] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- [8] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- [9] Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, Ishii H, Garassino M, de Marinis F, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1468–79. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30673-9).
- [10] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>.
- [11] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288–301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- [12] Yoo SH, Keam B, Kim M, Kim TM, Kim DW, Heo DS. Generalization and representativeness of phase III immune checkpoint blockade trials in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2018;9:736–44. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12641>.
- [13] Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, de Marinis F. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients with performance status 2: clinical decision making with scant evidence. *J Clin Oncol* 2019;37:1863–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02118>.
- [14] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518–27. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>.
- [15] Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the eastern cooperative Oncology group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 1982;5:649–55. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>.
- [16] Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K, et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001;85:1634–9. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2162>.
- [17] Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeek J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457–66. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31816de2b8>.
- [18] Tartarone A, Aleta M. Treatment of performance status 2 patients with advanced non-small-cell lung cancer: what we know and what we don't know. *Future Oncol* 2009;5:837–41. <https://doi.org/10.2217/fon.09.61>.
- [19] Facchinetti F, Mazzaschi G, Barbieri F, Passiglia F, Mazzoni F, Berardi R, et al. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *Eur J Cancer* 2020;130:155–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.023>.
- [20] Johansen J, Boisen MK, Mellegaard A, Holm B. Prognostic value of ECOG performance status in lung cancer assessed by patients and physicians. *J Clin Oncol* 2013;31. <https://doi.org/10.1200/Jco.2013.31.15.suppl.8103>. 8103–8103.
- [21] Pantano F, Russano M, Berruti A, Mansueto G, Migliorino MR, Adamo V, et al. Prognostic clinical factors in patients affected by non-small-cell lung cancer receiving Nivolumab. *Exp Opin Biol Ther* 2020;20:319–26. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1724953>.
- [22] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;106:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.01.013>.
- [23] Li Y, Zhang Z, Hu Y, Yan X, Song Q, Wang G, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may predict the outcomes of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). *Front Oncol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00654>.
- [24] Garde-Noguera J, Martín-Martorell P, De Julián M, Pérez-Altozano J, Salvador-Coloma C, García-Sánchez J, et al. Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018;20:1072–9. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1829-5>.
- [25] Wojas-Krawczyk K, Kalinka E, Grenda A, Krawczyk P, Milanowski J. Beyond PD-L1 markers for lung cancer immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20081915>.
- [26] Dall'Olivo FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzone A. ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer* 2020;145:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.04.027>.
- [27] Bonomi M, Ahmed T, Addo S, Kooski M, Palmieri D, Levine BJ, et al. Circulating immune biomarkers as predictors of the response to pembrolizumab and weekly low dose carboplatin and paclitaxel in NSCLC and poor PS: an interim analysis. *Oncol Lett* 2019;17:1349–56. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9724>.
- [28] Montana M, Garcia ME, Ausias N, Jeanpierre M, Meiffren M, Giorgi R, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study in clinical practice. *J Chemother* 2019;31:90–4. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1551753>.
- [29] Felip E, Ardizzone A, Gileanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: a phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer* 2020;127:160–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.019>.
- [30] Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, Einhorn L, Horn L, Waterhouse DM, et al. Safety, efficacy, and patient-reported health-related quality of life and symptom burden with nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer, including patients aged 70 years or older or with poor performance status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14:1628–39. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.010>.
- [31] Carmichael JA, Wing-San Mak D, O'Brien M. A review of recent advances in the treatment of elderly and poor performance NSCLC. *Cancers* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/cancers10070236>.

- [32] Barlesi F, Audigier-Valette C, Felip E, Ciuleanu T, Jao K, Rijavec E, et al. OA04.02 CheckMate 817: first-line nivolumab + ipilimumab in patients with ECOG PS 2 and other special populations with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019;14:S214–5. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.424>.
- [33] Middleton G, Brock K, Savage J, Mant R, Summers Y, Connibear J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:895–904. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30033-3).
- [34] Sebastian M, Gröschel M, Gütz S, Schulz H, Kratz-Albers K, Müller-Huesmann H, et al. ENLARGE lung: first interim primary cohort data (n = 660) from a national, prospective, non-interventional study (NIS) of nivolumab (nivo) after prior chemotherapy in patients (pts) with locally advanced or metastatic (stage IIIB/IV) squamous/non-squamous. *Pneumologie* 2019;73:V101.
- [35] Shiroyama T, Suzuki H, Tamiya M, Tamiya A, Tanaka A, Okamoto N, et al. Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2018;7:13–20. <https://doi.org/10.1002/cam4.1234>.
- [36] Taniguchi Y, Tamiya A, Isa SI, Nakahama K, Okishio K, Shiroyama T, et al. Predictive factors for poor progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Anticancer Res* 2017;37:5857–62. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12030>.
- [37] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, Hara S, Fujimoto D, Tanaka T, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictive biomarker of response to nivolumab in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2018;38:559–63. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12259>.
- [38] Roch B, Coffy A, Jean-Baptiste S, Palaysi E, Dures JP, Pujol JL, et al. Cachexia - sarcopenia as a determinant of disease control rate and survival in non-small lung cancer patients receiving immune-checkpoint inhibitors. *Lung Canc* 2020;143:19–26. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.003>.
- [39] Prelaj A, Ferrara R, Rebuzzi SF, Proto C, Signorelli D, Galli G, et al. Epsilon: a prognostic score for immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a validation cohort. *Cancers* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/cancers11121954>.
- [40] Di Maio M, Lama N, Morabito A, Smit EF, Georgoulas V, Takeda K, et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Canc* 2010;46:735–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.013>.
- [41] Prelaj A, Lo Russo G, Proto C, Signorelli D, Ferrara R, Galli G, et al. DiM: prognostic score for second- or further-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: an external validation. *Clin Lung Canc* 2020;21:e337–48. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.01.005>.
- [42] Park W, Kwon D, Saravia D, Desai A, Vargas F, El Dinali M, et al. Developing a predictive model for clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Clin Lung Canc* 2018;19:280–8. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.12.007>. e4.
- [43] Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, et al. Analysis of early death in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Clin Lung Canc* 2018;19:e171–6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.09.002>.
- [44] Petrillo LA, El-Jawahri A, Nipp RD, Lichtenstein MRI, Durbin SM, Reynolds KI, et al. Performance status and end-of-life care among adults with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer* 2020;126:2288–95. <https://doi.org/10.1002/cncr.32782>.

9 Streszczenie w języku polskim

Chorzy na raka płuca są bardziej podatni na ciężki przebieg COVID-19 i mają wyższe ryzyko hospitalizacji i śmiertelności. Zakłócenia w opiece zdrowotnej, zaburzenia w diagnostyce i leczeniu, a także cięższy przebieg choroby znajdujące odzwierciedlenie w postaci większego odsetka pacjentów zgłaszających się z gorszym stopniem sprawności ocenianym w ECOG PS są istotnymi czynnikami, które mogły mieć negatywny wpływ na opiekę onkologiczną oraz wyniki leczenia pacjentów z rakiem płuca w okresie pandemii. Decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia w tej grupie chorych podejmowane są między innymi w oparciu o ocenę stanu ogólnego, definiowanego przez zaawansowanie choroby podstawowej i choroby towarzyszącej. Pacjenci ze stopniem sprawności ECOG PS 2 stanowią heterogenną grupę i istnieją przesłanki wskazujące na potrzebę rozróżnienia pacjentów, u których stan ogólny wynika z choroby podstawowej oraz pacjentów, u których stopień sprawności wynika z chorób towarzyszących takich jak przewlekłe choroby układu krążenia, układu oddechowego czy, co szczególnie ważne w dobie pandemii, infekcja COVID-19. W przypadku pacjentów ze stopniem sprawności ECOG PS 2 wynikającego z zaawansowania choroby podstawowej korzyści odnoszone z włączenia immunoterapii są mniejsze w porównaniu do pacjentów z grupy drugiej, u których optymalizacja leczenia chorób towarzyszących pozwolić może na skuteczne wdrożenie leczenia przyczynowego, w tym immunoterapii.

Celem pracy była ocena wpływu pandemii COVID19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca jak również ocena wpływu pandemii na efekty leczenia w tej grupie chorych.

Grupę badaną stanowili pacjenci przyjęci celem diagnostyki i leczenia raka płuca w okresie 12 miesięcy przed wybuchem pandemii COVID19 (grupa preCOVID, obejmująca pacjentów przyjętych w okresie od 01 kwietnia 2019 do 31 marca 2020 (n=132)) oraz pacjenci

przyjęci w okresie wybuchu pandemii COVID19 (grupa COVID, obejmująca pacjentów przyjętych w okresie od 01 kwietnia 2020 do 31 marca 2021 (n=188))

Materiał do analizy stanowiła elektroniczna dokumentacja kliniczna w systemie teleinformatycznym CliniNET obejmująca dane dotyczące wieku, płci, daty przyjęcia, daty uzyskania potwierdzenia histopatologicznego raka płuca, typ histopatologiczny raka płuca, stadium zaawansowania klinicznego (CS, clinical stage), stopień sprawności wyrażony jako ECOG PS, typ zastosowanego leczenia, ocenę radykalności leczenia oraz datę zgonu (gdy dostępna) lub datę ostatniego kontaktu z pacjentem (w przypadku braku informacji nt. daty zgonu)

Zebrane dane zostały poddane analizie przy użyciu programu STATISTICA 13.0 (StatSoft, Kraków, Polska). Normalność rozkładu została oceniona testem Shapiro-Wilka. Różnice pomiędzy badanymi grupami zostały ocenione w teście Chi-kwadrat lub w teście U Manna-Whitneya.

W trakcie okresu pandemii w sposób istotny zmniejszyła się liczba pacjentów zgłaszających się z dobrym stopniem sprawności wyrażonym jako ECOG PS 0-1 na rzecz pacjentów zgłaszających się z gorszym stopniem sprawności ECOG ≥ 2 (ECOG PS 0-1 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 107 (81.1%) vs. 135 (71.8%); ECOG PS ≥ 2 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 24 (18.2%) vs. 53 (28.2%); $p = 0.04$). Stadium zaawansowania klinicznego choroby w momencie zgłoszenia się do oddziału było statystycznie wyższe w trakcie okresu pandemii (CS I-III A pre-COVID-19 vs. COVID-19: 28 (21.2%) vs. 22 (11.7%); CS IIIB-IV pre-COVID-19 vs. COVID-19: 104 (78.8%) vs. 165 (87.7%). W okresie COVID19 odnotowano częstszą kwalifikację chorych do immunoterapii oraz większy odsetek zgonów przed rozpoczęciem leczenia. Wykazano, że pandemia COVID-19 w sposób istotny negatywnie wpłynęła na stan chorych na raka płuca oraz na wyniki leczenia. Wyniki te stanowią

przesłankę do prowadzenia dalszych badań dotyczących długofalowych efektów pandemii w tej grupie chorych.

10 Streszczenie w języku angielskim

Patients with lung cancer are more susceptible to severe COVID-19 and have a higher risk of hospitalization and mortality. Disruptions in healthcare, disturbances in diagnosis and treatment, as well as a more severe course of the disease reflected by a higher percentage of patients presenting with a worse performance status assessed by ECOG PS, are significant factors that may have a negative impact on oncological care and treatment outcomes for lung cancer patients during the pandemic. Therapeutic decisions for lung cancer patients are made, among other factors, based on the assessment of overall health status, defined by the extent of the underlying disease and comorbidities. There is evidence indicating that patients with ECOG PS 2 constitute a heterogeneous group, and it is important to differentiate between patients whose overall health status is primarily influenced by the underlying disease and those whose performance status is affected by comorbidities such as chronic cardiovascular or respiratory diseases or, particularly relevant during the pandemic, COVID-19 infection. In the case of patients with ECOG PS 2 resulting from the progression of the underlying disease, the benefits of incorporating immunotherapy are smaller compared to patients in the second group, where optimizing the treatment of comorbidities may allow for effective implementation of causal treatment, including immunotherapy.

The aim of this research was to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the evaluation of the general health status of lung cancer patients and the effects of the pandemic on treatment outcomes in this group of patients.

The study group consisted of patients admitted for the diagnosis and treatment of lung cancer during the 12 months prior to the outbreak of the COVID-19 pandemic (pre-COVID group, including patients admitted between April 1, 2019, and March 31, 2020 (n=132)), and

patients admitted during the COVID-19 pandemic (COVID group, including patients admitted between April 1, 2020, and March 31, 2021 (n=188)).

The material for analysis comprised electronic medical records in the CliniNET EDM system including data on age, gender, date of admission, date of histopathological confirmation of lung cancer, histopathological type of lung cancer, clinical stage, performance status expressed as ECOG PS, type of treatment administered, assessment of treatment radicality, and date of death (if available) or date of the last contact with the patient (in case of no information regarding the date of death).

The collected data were analyzed using the STATISTICA 13.0 software (StatSoft, Krakow, Poland). The normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Differences between the study groups were evaluated using the Chi-square test or the Mann-Whitney U test.

During the pandemic, there was a significant decrease in the number of patients presenting with a good performance status expressed as ECOG PS 0-1, in favor of patients presenting with a worse performance status ECOG PS ≥ 2 (ECOG PS 0-1 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 107 (81.1%) vs. 135 (71.8%); ECOG PS ≥ 2 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 24 (18.2%) vs. 53 (28.2%); $p = 0.04$). The clinical stage of the disease at the time of admission was statistically higher during the pandemic (CS I-IIIa pre-COVID-19 vs. COVID-19: 28 (21.2%) vs. 22 (11.7%); CS IIIB-IV pre-COVID-19 vs. COVID-19: 104 (78.8%) vs. 165 (87.7%). We also observed a more frequent qualification of patients for immunotherapy during the COVID-19 period and a higher percentage of deaths before the initiation of treatment. These results allow for the assessment of the early effects of the COVID-19 pandemic on the evaluation of the health status of lung cancer patients and treatment outcomes. We have demonstrated that the outbreak of the COVID-19 pandemic has significantly negatively

impacted the condition of lung cancer patients. These findings provide a basis for further research on the long-term effects of the pandemic in this patient group.

11 Piśmiennictwo

- [1] J. Tian *i in.*, „Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study”, *Lancet Oncol.*, t. 21, nr 7, s. 893–903, lip. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30309-0.
- [2] N. Zhu *i in.*, „A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019”, *N. Engl. J. Med.*, t. 382, nr 8, s. 727–733, luty 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [3] „Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 May 2023”.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2023> (dostęp 30 maj 2023).
- [4] C. Gridelli *i in.*, „First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology”, *ESMO Open*, t. 7, nr 1, s. 100355, grudz. 2021, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100355.
- [5] F. G. Dall’Olio, I. Maggio, M. Massucci, V. Mollica, B. Fragomeno, i A. Ardizzoni, „ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data”, *Lung Cancer Amst. Neth.*, t. 145, s. 95–104, lip. 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.04.027.
- [6] G. Kasymjanova *i in.*, „The Impact of COVID-19 on the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer at a Canadian Academic Center: A Retrospective Chart Review”, *Curr. Oncol. Tor. Ont.*, t. 28, nr 6, s. 4247–4255, paź. 2021, doi: 10.3390/currncol28060360.
- [7] B. Tomasik, M. Bienkowski, M. Braun, S. Popat, i R. Dziadziuszko, „Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 - Systematic

- review and meta-analysis”, *Lung Cancer Amst. Neth.*, t. 158, s. 97–106, sie. 2021, doi: 10.1016/j.lungcan.2021.06.004.
- [8] R. S. Cancino, Z. Su, R. Mesa, G. E. Tomlinson, i J. Wang, „The Impact of COVID-19 on Cancer Screening: Challenges and Opportunities”, *JMIR Cancer*, t. 6, nr 2, s. e21697, paź. 2020, doi: 10.2196/21697.
- [9] R. X.-G. Man, D. A. Lack, C. E. Wyatt, i V. Murray, „The effect of natural disasters on cancer care: a systematic review”, *Lancet Oncol.*, t. 19, nr 9, s. e482–e499, wrz. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30412-1.
- [10] T. R. Prohaska i K. E. Peters, „Impact of Natural Disasters on Health Outcomes and Cancer Among Older Adults”, *The Gerontologist*, t. 59, nr Suppl 1, s. S50–S56, maj 2019, doi: 10.1093/geront/gnz018.
- [11] S. S. Maxwell i D. Weller, „Lung cancer and Covid-19: lessons learnt from the pandemic and where do we go from here?”, *Npj Prim. Care Respir. Med.*, t. 32, nr 1, Art. nr 1, maj 2022, doi: 10.1038/s41533-022-00283-x.
- [12] S. Moubarak, D. Merheb, L. Basbous, N. Chamseddine, M. Bou Zerdan, i H. I. Assi, „COVID-19 and lung cancer: update on the latest screening, diagnosis, management and challenges”, *J. Int. Med. Res.*, t. 50, nr 9, s. 3000605221125047, wrz. 2022, doi: 10.1177/03000605221125047.
- [13] D. Kızılırmak, Z. Yılmaz, Y. Havlucu, i P. Çelik, „Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnosis of Lung Cancer”, *Sn Compr. Clin. Med.*, t. 5, nr 1, s. 23, 2023, doi: 10.1007/s42399-022-01366-z.
- [14] N. Jyotsana i M. R. King, „The Impact of COVID-19 on Cancer Risk and Treatment”, *Cell. Mol. Bioeng.*, t. 13, nr 4, s. 285–291, cze. 2020, doi: 10.1007/s12195-020-00630-3.
- [15] H. O. Al-Shamsi *i in.*, „A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International

- Collaborative Group”, *The Oncologist*, t. 25, nr 6, s. e936–e945, cze. 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
- [16] Z. Sha *i in.*, „The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients”, *Ann. Palliat. Med.*, t. 9, nr 5, s. 3373–3378, wrz. 2020, doi: 10.21037/apm-20-1662.
- [17] E. Raymond, C. Thieblemont, S. Alran, i S. Faivre, „Impact of the COVID-19 Outbreak on the Management of Patients with Cancer”, *Target. Oncol.*, t. 15, nr 3, s. 249–259, cze. 2020, doi: 10.1007/s11523-020-00721-1.
- [18] J. W. London, E. Fazio-Eynullayeva, M. B. Palchuk, P. Sankey, i C. McNair, „Effects of the COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Patient Encounters”, *JCO Clin. Cancer Inform.*, t. 4, s. 657–665, lip. 2020, doi: 10.1200/CCI.20.00068.
- [19] G. M. Rodriguez, J. M. Ferguson, A. Kurian, M. Bondy, i M. I. Patel, „The Impact of COVID-19 on Patients With Cancer: A National Study of Patient Experiences”, *Am. J. Clin. Oncol.*, t. 44, nr 11, s. 580–587, lis. 2021, doi: 10.1097/COC.0000000000000865.
- [20] M. Bungaro, F. Passiglia, i G. V. Scagliotti, „COVID-19 and Lung Cancer: A Comprehensive Overview from Outbreak to Recovery”, *Biomedicines*, t. 10, nr 4, s. 776, mar. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10040776.
- [21] A. Passaro, C. Bestvina, M. Velez Velez, M. C. Garassino, E. Garon, i S. Peters, „Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges”, *J. Immunother. Cancer*, t. 9, nr 3, s. e002266, mar. 2021, doi: 10.1136/jitc-2020-002266.
- [22] M. Dai *i in.*, „Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak”, *Cancer Discov.*, t. 10, nr 6, s. 783–791, cze. 2020, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
- [23] V. Mehta *i in.*, „Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System”, *Cancer Discov.*, t. 10, nr 7, s. 935–941, lip. 2020, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.

- [24] M. C. Garassino *i in.*, „COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study”, *Lancet Oncol.*, t. 21, nr 7, s. 914–922, lip. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30314-4.
- [25] J. Rogado *i in.*, „Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate?”, *Lung Cancer Amst. Neth.*, t. 146, s. 19–22, sie. 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
- [26] K. Saha, J. Torous, E. D. Caine, i M. De Choudhury, „Psychosocial Effects of the COVID-19 Pandemic: Large-scale Quasi-Experimental Study on Social Media”, *J. Med. Internet Res.*, t. 22, nr 11, s. e22600, lis. 2020, doi: 10.2196/22600.
- [27] A. Elkrief, S. Kazandjian, i N. Bouganim, „Changes in Lung Cancer Treatment as a Result of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic”, *JAMA Oncol.*, t. 6, nr 11, s. 1805–1806, lis. 2020, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4408.
- [28] S. E. A. Araujo *i in.*, „Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: experience of a cancer center in a Latin American pandemic epicenter”, *Einstein Sao Paulo Braz.*, t. 19, s. eAO6282, 2020, doi: 10.31744/einstein_journal/2021AO6282.
- [29] R. Reyes *i in.*, „MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer”, *J. Thorac. Oncol.*, t. 16, nr 3, s. S141, mar. 2021, doi: 10.1016/j.jtho.2021.01.219.
- [30] B. R. Englum *i in.*, „Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of new cancers: A national multicenter study of the Veterans Affairs Healthcare System”, *Cancer*, t. 128, nr 5, s. 1048–1056, mar. 2022, doi: 10.1002/cncr.34011.

12 Oświadczenia współautorów

Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis		
Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Damian Mojsak	Opracowanie koncepcji pracy, gromadzenie oraz interpretacja danych, wykonanie przeglądu literatury, pisanie manuskryptu	70%
Michał Dębczyński	Gromadzenie oraz interpretacja danych, pisanie manuskryptu	3%
Beata Kuklińska	Opracowanie koncepcji pracy, gromadzenie oraz interpretacja danych, pisanie manuskryptu, zarządzanie projektem	5%
Łukasz Minarowski	Opracowanie koncepcji pracy, interpretacja danych	3%
Agnieszka Kasiukiewicz	Analiza oraz interpretacja danych	3%
Anna Moniuszko-Malinowska	Opracowanie metodologii, analiza formalna	3%
Piotr Czupryna	Analiza formalna, analiza oraz interpretacja danych	3%
Robert Marek Mróz	Opracowanie koncepcji pracy, pisanie manuskryptu, nadzór, zarządzanie projektem	10%

Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review		
Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Damian Mojsak	Opracowanie koncepcji pracy, gromadzenie oraz interpretacja danych, wykonanie przeglądu literatury, pisanie manuskryptu	70%
Beata Kuklińska	Opracowanie koncepcji pracy, gromadzenie oraz interpretacja danych, pisanie manuskryptu	10%
Łukasz Minarowski	Opracowanie koncepcji pracy, gromadzenie oraz interpretacja danych, wykonanie przeglądu literatury, pisanie manuskryptu	5%
Robert Marek Mróz	Opracowanie koncepcji pracy, pisanie manuskryptu	15%

Białystok 26 maja 2023

Lek. Damian Mojsak

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 70% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, gromadzeniu oraz interpretacji danych, wykonaniu przeglądu literatury oraz pisaniu manuskryptu.

Damian Mojsak

Białystok 26 maja 2023

Lek. Michał Dębczyński

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 3% i polegał na gromadzeniu i interpretacji danych oraz pisaniu manuskryptu.

Michał Dębczyński
.....

Białystok 26 maja 2023

Dr Beata Kuklińska

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 5% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, gromadzeniu oraz interpretacji danych, pisaniu manuskryptu oraz zarządzaniu projektem.

.....
Beata Kuklińska

Białystok 26 maja 2023

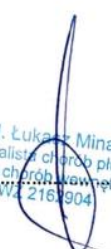
Dr Łukasz Minarowski

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 3% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz interpretacji danych.


dr n. med. Łukasz Minarowski
specjalista chorób płuc
specjalista chorób wewnętrznych
PWZ 2161904

Białystok 26 maja 2023

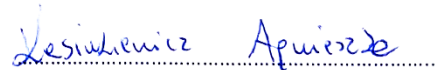
Dr n. med. Agnieszka Kasiukiewicz

Klinika Geriatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 3% i polegał na analizie oraz interpretacji danych.

.....

Białystok 26 maja 2023

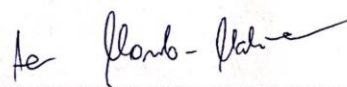
Prof. dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 3% i polegał na opracowaniu metodologii oraz analizie formalnej.


.....

Białystok 26 maja 2023

Dr hab. n. med. Piotr Czupryna

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis**” autorów Mojsak D., Dębczyński M, Kuklińska B., Minarowski Ł., Kasiukiewicz A., Moniuszko-Malinowska A., Czupryna P., Mróz R. M. opublikowanej w International Journal of Environmental Research and Public Health wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 3% i polegał na analizie formalnej pracy oraz analizie i interpretacji danych.


.....

Białystok 26 maja 2023

Prof. dr hab. Robert Marek Mróz

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review**” autorów Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M. opublikowanej w *Advances in Medical Sciences* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 10% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, pisaniu manuskryptu, prowadzeniu nadzoru oraz zarządzaniu projektem.

KIEROWNIK
II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy


prof. dr hab. n. med. Robert M. Mróz

Białystok 26 maja 2023

Lek. Damian Mojsak

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review**” autorów Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M. opublikowanej w Advances in Medical Sciences wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 70% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, gromadzeniu oraz interpretacji danych, wykonaniu przeglądu literatury, zbierania piśmiennictwa oraz pisaniu manuskryptu.

Damian Mojsak

Białystok 26 maja 2023

Dr Beata Kuklińska

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review**” autorów Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M. opublikowanej w Advances in Medical Sciences wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 10% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, gromadzeniu oraz interpretacji danych oraz pisaniu manuskryptu.

.....*Beata Kuklińska*.....

Białystok 26 maja 2023

Dr Łukasz Minarowski

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review**” autorów Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M. opublikowanej w *Advances in Medical Sciences* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 5% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, gromadzeniu oraz interpretacji danych, wykonaniu przeglądu literatury oraz pisaniu manuskryptu.

dr n. med. Łukasz Minarowski
specjalista chorób płuc
specjalista chorób wewnętrznych
PWZ 214 7904



Białystok 26 maja 2023

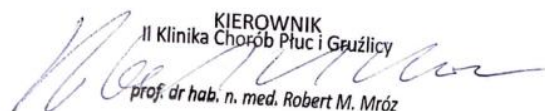
Prof. dr hab. Robert Marek Mróz

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji „**Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review**” autorów Mojsak D., Kuklińska B., Minarowski Ł., Mróz R. M. opublikowanej w *Advances in Medical Sciences* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej „**Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**” wynosił 15% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy oraz pisaniu manuskryptu.


KIEROWNIK
II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy
prof. dr hab. n. med. Robert M. Mróz

13 Wykaz tabel i rycin

Tabela 1. Skala ECOG PS	16
Tabela 2. Dane zebrane w ramach analizy retrospektywnej.....	21
Tabela 3. Kategorie użyte w analizie opisowej	22
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów objęta analizą.....	24
Tabela 5. Pacjenci podzieleni na kategorie według stopnia zaawansowania klinicznego i wyniku oceny stanu ogólnego ECOG PS.	27
Tabela 6. Porównanie rodzajów leczenia stosowanych w okresach przed COVID-19 i COVID-19.	28

14 Zgoda Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU
ul. Jana Kilńskiego 1
15-089 Białystok
tel. 85 748 54 07
komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, dn. 02.02.2023 r.

APK.002.89.2023

Sz. P.

Damian Mojsak, doktorant

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy UMB

W nawiązaniu do wniosku złożonego w dniu 01.02.2023 r., dotyczącym badań w ramach studiów doktoranckich na temat: „*Wpływ chorób towarzyszących i COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca*” informuję, iż w związku z faktem, że w przedmiotowym badaniu nie ma kontaktu z uczestnikiem badania ani materiałem biologicznym, dlatego nie wymaga on zgody Komisji Bioetycznej.

Z poważaniem

prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
w Białymstoku