

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ -СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА, ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И
МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ

Д-р Вера Георгиева Мегданова-Чипева

Съвременни прогностични фактори при болни с белодробен
карцином

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР“

Докторска програма МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ, Област на
висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина

Научни Ръководители:

Проф. Петранка Петрова Троянова, дм

Проф. Иван Щерев Донев, дм

София, 2025

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ -СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**КАТЕДРА ПО НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА, ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ И
МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ**

Д-р Вера Георгиева Мегданова-Чипева

Съвременни прогностични фактори при болни с белодробен карцином

АВТОРЕФЕРАТ

**На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР“**

**Докторска програма МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ, Област на
висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина**

Научни Ръководители:

Проф. Петранка Петрова Троянова, дм

Проф. Иван Щерев Донев, дм

София, 2025

Дисертантът е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология“, Медицински университет – София.

Дисертационният труд съдържа 154 страници, включващи 32 таблици и 38 фигури.
Библиографският списък съдържа 264 източника, 260 на английски и 4 на български език.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на заседание на Катедрения съвет на катедра „Нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология“, Медицински университет – София, състояло се на 30.01.2025 г

Публичната защита ще се проведе на 30.04.2025г от 14ч в Аулата на Клиника по Неврология, УМБАЛ Александровска, ул Св. Георги Софийски №1, гр. София пред научно жури в състав:

1. Доц. Д-р Пламен Георгиев Гецов, дм, вътрешен член за
МУ-София, Катедра по Образна диагностика на МФ при МУ-София
2. Проф. д-р Дора Константинова Златарева, дм, вътрешен член за
МУ-София, Катедра по Образна диагностика на МФ при МУ-София
3. Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, дм, външен член за
МУ-София, МУ -Варна
4. Доц. Еленора Георгиева Димитрова-Господинова, дм, външен член
за МУ-София, МУ- Варна
5. Доц. Свитлана Юриевна Бачурска, дм,
външен член за МУ-София, Национална спортна академия „Васил Левски“

Резервни членове:

1. Доц. д-р Весела Иванова Тодорова, дм – вътрешен резервен член за МУ – София
2. Проф. д-р Коста Василев Костов, дм – външен резервен член за МУ – София,

Материалите по защитата са публикувани на страницата на МУ-София и са на разположение в канцеларията на Катедра по Нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология при МУ – София.

Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

Специални благодарности на всички участници от центровете, представили данни за лекуваните и проследяваните от тях пациенти в тази мултицентрична разработка!

Специални благодарности научните ми ръководители **проф. Петранка Троянова и проф. Иван Донеv** за насоките, съветите и цялостната помощ и подкрепа!

Особена благодарност и признателност на **проф. Иван Донеv** за това, че ме допусна да участвам в организираната от него работна група, развиваща различни научни проекти в страната!

Дълбока благодарност и признателност на **д-р Мила Петрова** – без нея нямаше да се случи нищо!

Благодарност и обич за **съпругът, семейството, всички близки и колеги, даващи** всичко по силите си, за да подпомогнат и улеснят творческия процес!

Съдържание:

1. Въведение
2. Цел и задачи
3. Материали и методи
 - 3.1 Клиничен материал
 - 3.2 Методи
4. Резултати
 - 4.1 Разпределение на пациентите спрямо базисните им характеристики
 - 4.2 Разпределение на пациентите спрямо хематологичните биомаркери и наличието на саркопения
 - 4.3 Връзка между базисни характеристики на пациентите и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)
 - 4.4 Корелация между хематологичните показатели и саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$)
 - 4.5 Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10$), хематологичните характеристики и резултатът от първия контролен КТ на фона на ИТ при пациенти, неотговарящи на първа линия ХТ
 - 4.6 Разпределение на пациентите спрямо типа на прогресия на първа линия ХТ
 - 4.7 Разпределение на пациентите спрямо отговора на лечение с Pembrolizumab при първата преоценка.
 - 4.8 Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10$), хематологичните характеристики и резултатът от първия контролен КТ на фона на втора линия терапия с Pembrolizumab
 - 4.9 Връзка между саркопенията ($PMMA < 10\%$) и наличието на клинична полза (CBR)
 - 4.10 Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и свободната от прогресия преживяемост (PFS)
 - 4.11 Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \leq 10\%$) и общата преживяемост (OS)
5. Обсъждане
6. Изводи
7. Приноси
8. Публикации, свързани с дисертационния труд

Използвани съкращения

ALC - Absolute lymphocyte count

ALI - Advanced lung cancer inflammation index

ALK - Anaplastic Lymphoma Kinase

ANC - Absolute neutrophil count

APC - Absolute platelet count

AUC - Area under the curve

BMI - Body mass index

BSA - Body surface area

CBR – clinical benefit rate

CI - Confidential interval

CR - Complete response

DFS - Disease-free survival

ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor

ESMO - European Society of Medical Oncology

FDG - Fluorodeoxyglucose

HPs - Hyperprogresors

HR - Hazard ratios

Ki-67 - Antigen Kiel 67

NLR - Neutrophil to Lymphocyte Ratio

NOS - Non-other specified

NPs - Non-progress

OR - Odds ratio

ORR - Overall response rate

OS - Overall survival

PCR - Polymerase Chain Reaction

PD - Progressive disease

PD-L1 - Programmed Death Ligand 1

PET- Positron emission tomography

PFS - Progression-free survival

PLR - Platelet to Lymphocyte Ratio

Plt - тромбоцити

PMMA - Psoas major muscle area

PPs - Pseudoprogresors

PR - Partial response

Ps - Progressors

RECIST - Response evaluation criteria in solid tumours

Rho - Spearsman's rank correlation coefficient

ROS 1 - c-Ros oncogene 1

RR - Risk ratio

SMA - Skeletal muscle area

SMD – skeletal muscle density

SMI - Skeletal muscle index

SMM - Skeletal muscle mass

SD - Stable disease

TIL - Tumour-infiltrating lymphocytes

ИТ - имунотерапия

ИХХ - имунохистохимия

КТ - компютърната томография

ЛВ - лимфен възел

НДКБК - недребнокелтъчен белодробен
карцином

НЛР - нежелана лекарствена реакция

ПЕТ - позитрон емисионна томография

ХОББ - хронична обструктивна белодробна
болест

ХП - хиперпрогресия

ХТ – химиотерапия

ЯМР - ядрено-магнитен резонанс

1. Въведение

Карциномът на белия дроб продължава да бъде социално значимо и често срещано заболяване. Въпреки напредъка в лечението му през последното десетилетие той е водеща причина за смъртност от злокачествени новообразувания в световен мащаб. Включването на имунотерапията в последните години като част от терапевтичния план на карцинома на белия дроб доведе до големи промени по отношение на преживяемостта и качеството на живот на пациентите с локално авансирало и метастатично. Не всички болни отговарят еднакво на лечението с имунни checkpoint инхибитори, което налага търсене на нови предиктивни фактори за възможната ефективност на имуно-свързаните терапевтични режими. Част от пациентите дори реагират патологично и развиват бурна, клинично значима прогресия още в първите месеци от терапията с имунотерапевтици. Кой от заболяните няма да отговорят с подобряване на общата преживяемост според очакванията от клиничните проучвания, кои ще развият хиперпрогресия или при кои ще се наблюдават по-изразени странични ефекти от лечението са въпроси, на които медицинската научна общност търси отговори.

В съвременната онкология съществено място намират прогностичните фактори, оформящи целите и избора на лечение. Това са онези показатели от страна на пациента и злокачественото заболяване, които демонстрират директна връзка с преживяемостта без заболяване (disease free survival - DFS), преживяемостта без прогресия (progression free survival - PFS) и обща преживяемост (overall survival - OS) и често могат да се използват за прогнозиране на хода на болестта. Предиктивните биомаркери обичайно се изследват преди началото на лечението и дават информация за възможния ефект от едно или друго лечение.

Най-информативните характеристики на биомаркерите са сензитивността и специфичността им. Сензитивността на биомаркерите представлява процентът реално позитивни случаи в анализиранията популация, а специфичността – процентът реално негативни случаи в изследваната група (Šutić M, 2021). Различните биомаркери се характеризират с различно изразени специфичност и сензитивност, като тези с най-добра клинична стойност са онези с висока специфичност и сензитивност, лесно приложими, бързи и на достъпна цена.

Прогностичните показатели, широко използвани в практиката при пациентите с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) все още са предимно клинични - TNM стадий, възраст, пол и състояние на пациента. Те обаче имат своите слабости и недостатъци. През годините са изследвани и множество други като циркулиращи туморни протеини, молекулярно-генетични, Ki 67, PD-L1, туморен мутационен товар (TMB), тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), неутрофил-лимфоцитно съотношение (NLR), тромбоцит-лимфоцитно съотношение (PLR), белодробен възпалителен индекс (ALI). Измежду тях в ежедневната клинична практика се използват PD-L1 и молекулярно-генетичното тестване за някои от по-често срещаните генетични промени, които се

използват предимно като предиктивни по отношение ефекта от имуно и таргетна терапия. Мултидисциплинарните екипи осъществяващи лечението на болните с белодробен карцином обаче се нуждаят от нови съвременни биомаркери, които да подпомагат началния процес на определяне на терапевтичната стратегия и последващата преоценка на заболяването.

Саркопенията е синдром, характеризиращ се с прогресивна и генерализирана загуба на скелетна мускулна маса и сила, пряко свързана с физическо увреждане, лошо качество на живот и смърт (Bilen MA, 2018). Състоянието се свързва с напредване на възрастта и с промени в сигналните пътища на мускулния синтез. Пациентите със саркопения са склонни да имат по-високи нива на заболяемост от инфекциозни заболявания, метаболитен синдром, инсулинова резистентност, сърдечносъдови заболявания, и по-високи нива на смъртност. Съгласно ревизирия Европейски консенсус от 2019, диагнозата саркопения се поставя на базата на ниско количество или качество на мускулната тъкан (Cruz-Jentoft AJ, 2019). Това се установява с различни методи, като най-често се употребява количественото измерване на мускулната маса чрез компютърна томография (КТ)/ ядреномагнитен резонанс (ЯМР) на специфични мускулни групи и определени локализации. За пациентите с онкологични заболявания често се използват алтернативни методи. Един такъв метод е измерването на мускулатурата на ниво L3, тъй като е установено, че площта на мускулатурата в тази област пряко корелира с количеството на общата телесна мускулатура или на площта на m. psoas (PMMA) на същото ниво (Chu MP, 2020, Cromb  A, 2020).

В това проучване ние се фокусирахме върху скоростта на промяна на PMMA в позиция L3 като индикатор на саркопения и изследвахме връзката между саркопенията и преживяемостта на пациентите с авансирал белодробен карцином както и отговора от провежданата имунотерапия. Има няколко проучвания, които определят 10% като гранична стойност на процентната промяна на PMMA (Δ PMMA), която има прогностично значение. Yaguchi et al. са проучвали например група с пациенти със стомашен карцином, при които е извършена гастректомия и са установили, че тези с Δ PMMA > 10% са с повишен риск от рецидиви. Друго малко ретроспективно японско проучване на Nishioka et al от 2019 изследва връзката между саркопенията и отговорът от провежданата имунотерапия при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб. Изследването възприема същата стойност 10% за границата на Δ PMMA като определяща за саркопения. Учените установяват връзка между наличието на саркопения с намален обективен отговор и свободна от прогресия преживяемост в групата с Δ PMMA > 10%.

В последните няколко години се провеждат и други проучвания, изследващи връзката на саркопенията и лечението с имунотерапия в хода на специфичното противотуморно лечение, но те са недостатъчни и включват различни злокачествени заболявания. Търси се връзка между саркопенията и OS, PFS, както и зависимостта между наличната саркопения и повишения риск от развитие на странични ефекти в хода на имунотерапията (Cortellini A, 2020, Roch B, 2020, Chae SH, 2020 и др.), но все още няма достатъчно убедителни данни.

2. Цел и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат съвременни прогностични фактори като саркопения, NLR и PLR при болни с белодробен карцином. За целта анализирахме пациенти с метастатичен карцином на белия дроб, прогресирали на първа линия системно лечение и провеждащи лечение с втора линия имунотерапия с checkpoint инхибитора Pembrolizumab.

За изпълнение на така формулираната цел на дисертационния труд е необходимо да се изпълнят следните задачи:

1. Да се селектират болни с метастатичен НДКБК, прогресирали на първа линия лекарствено лечение.
2. Да се измери площта на m.psoas major (PMMA) преди започване на първа линия ХТ и след прогресия на първата линия преди началото на втора линия с Pembrolizumab и да се разпределят пациентите в две групи – такива със саркопения преди започване на имунотерапията и такива без саркопения.
3. Да се анализира корелацията между наличието на саркопения с клинично-патологичните характеристики на пациентите с авансирал НДКБК – възраст, пол, ECOG PS, брой метастатични сайтове, хистология, тютюнопушене, body mass index (BMI), body surface area (BSA).
4. Да се анализира корелацията между наличието на саркопения със специфични показатели (PD-L1 експресия, NLR, PLR), за които има налични литературни и клинични данни за предиктивна и прогностична стойност при лечение с имунотерапия.
5. Да се анализира прогностичната стойност на саркопенията в зависимост от развитието на болестта на фона на втора линия ИТ с Pembrolizumab..
6. Да се анализира предиктивната стойност на саркопенията за провеждане на втора линия ИТ с Pembrolizumab при пациентите с метастатичен НДКБК

3. Материали и методи

3.1 Клиничен материал:

За периода Април 2017 – Февруари 2020 г са проследени ретроспективно 112 пациенти, отговарящи напълно на всички включващи и изключващи критерии (табл. 1).

Пациентите са лекувани в Отделения по медицинска онкология в 5 лечебни заведения в България:

МБАЛ Надежда, София, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, Болница Софиямед, София, УМБАЛ „Св Иван Рилски“, София, УМБАЛ „Царица Йоана-ИСУЛ“, София.

Целта, задачите, включващите и изключващите критерии на проучването са одобрени от локална етична комисия на водещия проучването център в МБАЛ Надежда.

3.2.Методи

А. Включващи и изключващите критерии

Включващи и изключващите критерий на настоящето изследване са обобщени в табл.1 :

Табл. 1 Включващи и изключващи критерии на изследването.

Включващи критерий	Изключващи критерий
1. Възраст ≥ 18 год.	1.Възраст < 18 год.
2. Хистологично потвърдена диагноза за НДКБК в метастатичен стадий.	2. Липса на хистологично потвърдена диагноза за НДКБК в метастатичен стадий.
3. Epidermal growth factor receptor (EGFR) див тип.	3.Наличие на активираща мутация в EGFR.
4. ECOG PS < 2	4.ECOG PS ≥ 2
5. Заболяване, прогресиращо на фона на първа линия платин-базирано системно противотурморно лечение с наличие на мерими лезии.	5. Наличие на мозъчни метастази; липса на мерими лезии.
6. Налични компютърни томографии на съответните пациенти.	6.Липса на компютърни томографии на съответните пациенти.
7. Липса на автоимунни заболявания и симптоматична интерстициална белодробна болест .	7.Наличие на автоимунни заболявания и симптоматична интерстициална белодробна болест.
8. Липса на необходимост от провеждане на имunosупресивно лечение	8.Провеждане на имunosупресивно лечение
9. Липса на предходна имунотерапия, вкл. checkpoint инхибитори.	9.Провеждане на предходна имунотерапия, вкл. checkpoint инхибитори

Б. Медицинска история на пациентите

За всеки пациент в изпитването бе създадено отделно медицинско досие, включващо следната информация:

➤ **Демографски данни**

ID номер

Дата на раждане

Възраст: пациентите са разпределени в две категории > 65 и <65 год.

Пол: Пациентите са разделени на две групи спрямо пола - мъж/жена

Рискови фактори- Тютюнопушене.

Пациентите са разделени в три категории:

- Пушач; - Непушач; - Бивш пушач;

В категорията на Бивш пушач се включват пациенти, спрели да пушат ≥ 1 година преди поставяне на диагнозата.

➤ **Анамнеза**

Събрани са данни относно симптомите на пациентите към момента на диагнозата с фокус върху наличието на:

- Кашлица - да/не;
- Задух - да/не;
- кръвохрак- да/не;
- наличие на болка- да/не;
- втрисане - да/не;
- загуба на тегло- да/не;
- откритието на заболяването като случайна находка без клинична изява- да/не;

➤ **Медицинска история**

Информация за придружаващите заболявания на пациентите, поместената в медицинската документация.

➤ **Общо състояние:**

Общото състояние на всеки пациент е определяно според Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (табл.2) и е оценено при поставяне на диагнозата преди започване на първа линия лечение с химиотерапия (ECOG PS I), при оценка ефекта от първата линия (ECOG PS II), преди започване на

втора линия с Pembrolizumab (ECOG PS III) и при преоценката на фона на имунотерапията (ECOG PS IV).

Табл.2 Определяне на общото състояние според Eastern Cooperative Oncology Group

степен	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Напълно активен, без нарушение във физическата активност
1	Леко увреден и ограничен във физическата активност, но способен да извършна работа от обичайното ежедневие като домакинска дейност, работав офис и т.н.
2	Способен за самообслужване, но ограничен във всекидневната активна дейност; прекарва повече или около 50% от деня в активно състояние.
3	Способен за ограничено самообслужване, прекарва повече от 50% от деня в стол или легло
4	Неспособен за самообслужване, прикован към леглото
5	Смърт

➤ **Информация за онкологичното заболяване:**

Събрана е информация по отношение на диагнозата и стадия на болестта, включваща:

- *Дата на диагнозата*
- *Хистологичен резултат* – включени са пациенти с аденокарцином и плоскоклетъчен карцином
- *Наличие на имунохистохимия: да/не*
- *PDL-1 статус* – За оценка на PD-L1 статусът е извършвано имунохистохимично изследване чрез диагностичния тест Dako/Aglient 22c3 assay. Изследванията са осъществявани локално в отделните, включени в проучването центрове. Събрана е информация за процента експресия на PD-L1 върху туморните клетки. Информация дали изследването е извършено върху тъкан от първичния тумор или метастаза и каква не е събирана.
- *TNM стадий на болестта* – събрана е информация за началния стадий на болестта съгласно 8-мо издание на TNM класификацията на онкологичните заболявания (табл.3).

Табл.3 Стадиране на белодробния карцином според 8^{ма} TNM класификация

Стадий	T	N	M
Окултен карцином	Tx	N0	M0
Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1	N0	M)
Стадий IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Стадий IA2	T1b	N0	M0
Стадий IA 3	T1c	N0	M)
Стадий IB	T2a	N0	M0
Стадий IIA	T2b	N0	M0
Стадий IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадий IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадий IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Стадий III C	T3, T4	N3	M0
Стадий IV	Всяко T	Всяко N	M1
Стадий IVA	Всяко T	Всяко N	M1a, M1b
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1c

В настоящото изследване са включени единствено пациенти с метастазирало заболяване, т.е. с M1 в IV стадий спрямо TNM класификацията с доказани далечни метастази, метастази в контралатерален бял дроб или цитологично верифициран плеврален или перикарден излив.

- Локализация на далечни метастази:

Проследено е наличието на следните фокуси на метастазиране:

- Черен дроб - да/не, контралатерален бял дроб – да/не, кости- да/не, надбъбреци да/не, плеврален излив да/не, супраклавикуларни лимфни възли – да/не, други – да/не,
- Наличие на >2 метастатични фокуса – да/не
- EGFR статус:

Съгласно международния стандарт при поставяне на диагнозата и преди започване на каквото и да е лечение е необходимо извършването на генетичен анализ за скриниране наличието на най-често срещаните мутации, за които има и одобрени таргетни медикаменти. При откриване на такива мутации пациентът подлежи съответно на първа линия лечение с подходящия медикамент. Всички болни с доказан аденокарцином на белия дроб, както и всички непущачи/бивши пушачи с плоскоклетъчна хистология подлежат на скрининг за налични активиращи мутации в гените за епидермалния растежен фактор. Изследването се осъществява чрез real time-PCR и се търсят мутационни изменения в най-честите локуси – делеции в екзон 19 и точкови мутации в L858R. При липса на мутации в EGFR се продължава с изследване на ALK и търсене на генно пренареждане. То се осъществява чрез имунохистохимичен анализ, при който може да се използват няколко маркера (D5F3, IA4). Ако са налични двусмислени резултати в хода на ИХХ се преминава към флуоресцентна ин ситу хибридизация (FISH). Същото е положението и с по-редките мутации в ROS1, които ако не могат да бъдат напълно доказани с ИХХ се извършва FISH. В момента скрининга за най-честите мутации в тези три гена е стандарт в страната. В нашето проучване е заложен единствено наличен негативен EGFR статус поради това, че са включени пациенти диагностицирани и лекувани в по-ранен времеви период, през който рутинно изследване на ALK и ROS не е на практика повсеместно.

➤ **Информация относно лабораторните показатели**

- Стойности на неутрофилите (absolute neutrophil count, ANC) преди първи курс на ХТ ANC1 и преди първата апликация на имунотерапията ANC2;
- Стойности на лимфоцитите (absolute lymphocyte count, ALC) преди първи курс на ХТ ALC1 и преди първата апликация на имунотерапията ALC2;
- Стойности на тромбоцитите (absolute platelet count, APC) преди първи курс на ХТ APC1 и преди първата апликация на имунотерапията APC2);

- Калкулиране на неутрофил-лимфоцитните съотношения (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) като ANC/ALC преди първи курс на ХТ NLR1 и преди първа апликация на имунотерапията NLR2. Разликата в NLR над 5 е възприета като висока, съгласно представените по-горе данни от предходни проучвания по темата (76,174,175).
- Калкулиране на тромбоцит-лимфоцитните съотношения (platelet-lymphocyte ratio, PLR) като APC/ALC преди първи курс ХТ PLR1 и преди първи курс имунотерапия PLR2.
- Изчисляване на Δ NLR (NLR2–NLR1) и Δ PLR (PLR2–PLR1).

➤ **Информация относно първата линия лечение с химиотерапия**

- *Дата на започване на първа линия химиотерапия*
- *Схема на лечение* - Проследените пациенти са провеждали първа линия химиотерапия за метастатична болест съгласно решение на съответната Клинична комисия по Медицинска онкология към съответното болнично заведение и в съответствие с националните и европейските стандарти на ESMO актуални към съответния времеви период на провеждане на лечението

Събрана е информация по отношение на провежданата двойна цитостатична комбинация, включваща платинов препарат (Cisplatin или Carboplatin) и трета генерация цитостатик (Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbine, Pemetrexed).

- При аденокарциномите на белия дроб са използвани следните терапевтични режими:

- Cisplatin 75mg/m² D1 или Carboplatin AUC 5-6 D1 в комбинация с Pemetrexed 500 mg/m² D1 на всеки 21 дена
- Carboplatin AUC 5-6 D1, Paclitaxel 225 mg/m² D1 и Bevacizumab 7.5mg/kg D1 на всеки 21 дена
- Cisplatin 75mg/m² D1 и Vinorelbine 30mg/m² D1, D8 на 21 дни

- При плоскоклетъчна хистология е подбиран режим на лечение, включващ платинов препарат – Cisplatin 75 mg/m² D1 или Carboplatin AUC 5-6 D1, в комбинация с Gemcitabine 1250 mg/m² D1, D8 на всеки 21 дена.

Изборът на платинов препарат се определя от общото състояние на пациента и съпътстващите заболявания. Провеждат се общо 4-6 курса първа линия химиотерапия.

Поддържащо лечение. След завършване на цитостатично лечение и липса на прогресия на болестта на контролното образно изследване пациентите или остават на активно наблюдение, или се обмисля провеждането на поддържащо лечение. Решението зависи от отговора към

проведената първа линия терапия, поносимостта към лечението, избора на пациента. Видове поддържащо лечение:

- Pemetrexed 500 mg/m² D1 на всеки 21 дена при пациенти лекувани с този препарат като първа линия лечение.
- Bevacizumab 7.5mg/kg D1 на всеки 21 дена при пациенти лекувани с този препарат като първа линия лечение. Поддържащото лечение продължава до прогресия на болестта или неприемлива токсичност към медикамента.

При започването, провеждането и смяната на лечението, пациентите са информирани за целите и възможностите на лечението и са подписали съответните информирани съгласия.

- *Ръст, Тегло, BMI при започване на първи курс първа линия химиотерапия*
- *Дата на първа прогресията – събиране данни за датата на прогресия на пациентите по време на или след приключване на първа линия химиотерапия:*
- *Вида на прогресията на фона на първа линия химиотерапия;- поява на или прогресия на съществуващи белодробни, чернодробни, костни, супраренални, мозъчни метастази, ЛВ или плеврален излив.*
- *Преживяемост без прогресия на болестта на фона на първа линия химиотерапия (PFS1 – progression free survival) – времето от започване на първата линия ХТ до установяване радиологична прогресия на заболяването или смърт.*

➤ ***Информация по отношение на втората линия терапия с Pembrolizumab.***

- *Дата на започване на Pembrolizumab:* Втората линия имунотерапия с Pembrolizumab е започната поне 3 седмици след края на предходната линия на лечение. Пациентите с мозъчни метастази, автоимунни заболявания, симптоматична интерстициална белодробна болест, пациенти провеждащи имunosупресивно лечение, или такива, които са провеждали предходно имунолечение, вкл. с чекпойнт инхибитори са изключени от проучването. Pembrolizumab е администриран чрез интравенозна инфузия в доза 2 мг/кг в началото за 60 мин. на 21 дни, след което поради промяна на дозировката съгласно кратката характеристика на продукта – във фиксирана доза 200 мг интравенозно на всеки 21 дни.

- *Продължителност на лечението с Pembrolizumab:*
- *Отговор на лечение с Pembrolizumab при първата КТ преоценка на болестта - събрана е информация за отговора към имунотерапията при първата преоценка 8-12 седмици след началото на лечението с Pembrolizumab*

- *Отговор на лечение с Pembrolizumab към момента на последна визита на пациента* – събрана е информация за отговора към имунотерапията спрямо последната визита на пациент по време на лечението с Pembrolizumab спрямо RECIST v.1.1 критериите поместени в Табл.4.
- *Преживяемост без прогресия на болестта на фона на втора линия системно лечение с Pembrolizumab (PFS2 – progression free survival)* – времето от започване на втора линия лечение с Pembrolizumab до установяване на прогресия на заболяването. Пациенти, спрели II-ра линия поради неприемлива токсичност не са включени в проучването.

2.2.8 *Обща преживяемост (OS –overall survival)*– Изчислена е общата преживяемост за всички пациенти, т. е времето от поставяне на диагнозата до спиране на проследяването или смърт по каквато и да е причина.

В. Образна диагностика:

За първоначално стадиране и рестадиране на пациентите са използвани стандартните методи на образната диагностика - компютърна томография на гръден кош и корем, при необходимост костна сцинтиграфия и компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс на глава. При някои от пациентите са осъществени нуклеарни образни изследвания (FDG- ПЕТ/СТ) по показания, които не са обект на настоящото изследване и чиито резултати не са проследени и обобщени.

- **КТ на торакс и абдомен с контрастна материя** – провежда се преди започване на цитостатичното лечение с оглед стадиране на болните. Чрез изследването е определено локалното разпространение на тумора и бройката, вида и обема на далечните метастази. Преди стартиране на цитостатичното лечение пациентите се стадират спрямо последното VIII издание на TNM класификацията(табл. 3).

В хода на провежданата първа линия ХТ са осъществявани КТ образни изследвания на всеки 8-12 седмици с оглед рестадиране, след завършване на първата линия терапия, при последващо проследяване ефекта от проведеното лечение и при поява на клинично влошаване. Съответните компютърни томографии са осъществявани в конкретните болнични заведения, където пациентите са проследени. Съгласно основните принципи на RECIST v.1.1 при пациентите е провеждано сравнение на образните изследвания за оценка ефекта от лечението. Принципите на RECIST v.1.1 са представени в табл.4

Табл.4 RECIST 1.1 критерии за определяне ефекта от лечение при онкологично болни пациенти.

Отговор	Таргетни лезии	Нетаргетни лезии	Нови лезии
Пълен отговор (CR - Complete response)	Пълно обратно развитие на всички таргетни лезии	Обратно развитие на всички нетаргетни лезии	Липсат
	Лимфни възли <10мм в късия диаметър	Нормализиране нивата на туморните маркери* (ако има съответни)	
Частичен отговор (PR – partial response)	>/= 30% намаление на общата сума на диаметрите на таргетните лезии спрямо началното изследване	Липса на прогресия	Липсват
Прогресия (PD – progressive disease)	>/= 20% увеличение на общата сума на диаметрите на таргетните лезии спрямо надира, което трябва да отразява над 5 мм абсолютна стойност	Недвусмислена прогресия в размера	Наличие на нови метастатични лезии
Стабилно заболяване (SD – stable disease)	Резултат, който изключва както прогресията, така и частичния отговор	Наличие на една или повече нетаргетни лезии и/или туморни маркери над нормата*	Липсват

След началото на лечението с Pembrolizumab при първата преоценка на заболяването, пациентите с прогресия на фона на втората линия с имунотерапия са разделени в няколко групи:

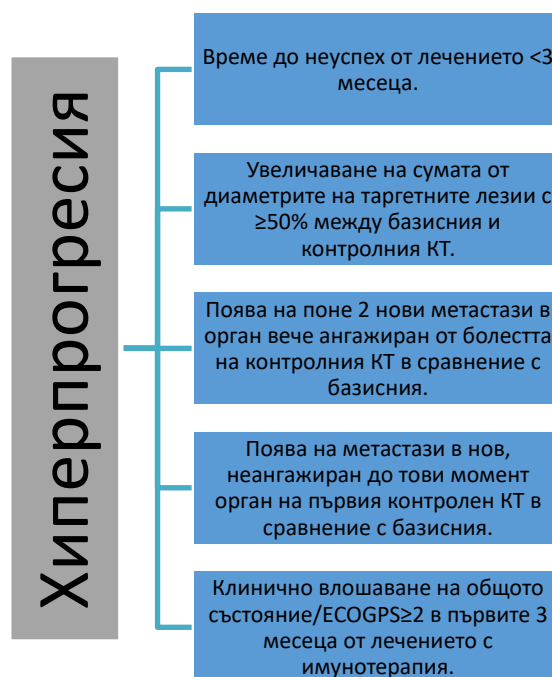
- Пациенти с прогресия (P)

- Пациенти с хиперпрогресия (НР)

- Пациенти с псевдопрогресия (РР)

Останалите пациенти са обозначени като непрогресоти (НР)

В изследваната група сме определили като хиперпрогресията наличието на поне три от изложените на фиг.1 критерий.



Фиг. 1. Критерии за определяне наличието на хиперпрогресия (НР) при лечение с имунотерапия.

Псевдопрогресията (РР) от друга страна е определяна като начална образна прогресия при липса на клинично влошаване на общото състояние следвана или от частичен отговор или стабилно заболяване продължаващо поне 6 месеца.

➤ **Диагностициране на наличие или не на саркопения при изследваната популация.**

В настоящото изследване сме използвали като маркер за наличие на саркопения предложения от група японски колеги в трудът им, поместен в Journal of Clinical Medicine 2019, а именно промяната в площта на m. psoas major (PMMA), измерен двустранно на ниво L3 преди началото на ХТ и преди началото на втора линия лечение с имунотерапия. Промяната в m.psoas major (ΔPMMA) с над 10% авторите определят като наличие на саркопения. Като динамичен параметър, съгласно статистическата обработка, промяната в PMMA(ΔPMMA), би се считала като по-достоверна в сравнение със статичните параметри като стойността на PMMA в даден момент. Наличието на КТ изследвания на пациентите с метастатичен НДКБК както и липсата на абсолютен стандарт в определянето на налична саркопения насочи нашето изследване по посока на утилизацията на гореспоменатия параметър за определяне на наличие или не на саркопения.

Така в хода на настоящето проучването е определяна площта на m. psoas major (Area of psoas major muscle - РММА) като сбор от площта на левия и десния мускул на ниво L3. РММА е определена преди първа линия ХТ и преди втора линия лечение с имунотерапия.

Измерен е процента промяна на РММА по следната формула:

$$\Delta\text{РММА} = [1 - \text{РММА преди Имунотерапия} / \text{РММА преди ХТ}] \times 100$$

Пациентите с промяна на площта на m. psoas major ($\Delta\text{РММА}$) $\geq 10\%$ са определени като такива с налична саркопения.

Пример на пациент с налична саркопения, т.е. $\Delta\text{РММА} \geq 10\%$.

Както е илюстрирано по-долу на резултатите от КТ на един от включените пациенти, измерените преди ХТ ляв и десен РММА са съответно 5.74 и 7.16 cm^2 , а преди имунотерапия съответно 4.98 и 6.12 cm^2 (фиг.2). Процентната промяна на РММА в хода на заболяването е както следва:

$$\Delta\text{РММА} = (1 - (5.74 + 7.16) / (4.98 + 6.12)) \times 100 = 13.9\%$$



Фиг. 2 Пример на пациент с налична саркопения, т.е. $\Delta\text{РММА} \geq 10\%$.

Пример на пациент без саркопения, т.е. $\Delta\text{РММА} < 10\%$.

Както е илюстрирано на снимките по-долу на един от включените пациенти, измерените преди ХТ левият и десният РММА са съответно 5.57 и 5.20 cm^2 , а преди имунотерапия съответно 5.96 и 5.36 cm^2 (фиг.3). Процентната промяна на РММА в хода на заболяването е както следва:

$$\Delta\text{РММА} = (1 - (5.96 + 5.36) / (5.57 + 5.20)) \times 100 = -9.51\%$$



Фиг. 3 Пример на пациент без налична саркопения, т.е. ΔPMMA < 10%.

Забележка:

При пациентите, чийто ΔPMMA е отрицателна стойност, се наблюдава увеличаване на мускулната маса в хода на болестта и лечението, т.е. при тях не се установява саркопения.

3.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За изработването на статистическия анализ са използвани следните статистически методи:

А. Описателни методи

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.
2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).
3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични
2. Непараметрични методи
 - 2.2 Метод на Ман-Уитни (Mann-Whitney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално. Проверява се хипотезата, че групите са със статистически еднакви медиани. Алтернативната хипотеза естествено е, че едната извадка има статистически значима разлика в медианата спрямо другата.

2.4 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

В. Корелационен анализ

1. Параметричен коефициент на линейна корелация – Пирсън. Стойността на коефициента показва теснотата на изследваната зависимост. Корелационният коефициент на Пирсън се прилага за измерване силата на зависимост при единични и множествени корелационни връзки. Възприето е следното тълкуване на коефициента:

$0 < \rho < 0,3$ – слаба корелация

$0,3 < \rho < 0,5$ – умерена корелация

$0,5 < \rho < 0,7$ – значителна корелация

$0,7 < \rho < 0,9$ – висока корелация

$0,9 < \rho < 1$ – много висока корелация

2. Непараметричен показател за корелация – коефициент за знакова корелация на Спирман.

Използва се при изследване на връзки при рангови (ординални) данни. Представя се чрез корелационният коефициент r_s (Спирман ρ) който възприема стойности от +1 до -1 и се интерпретира по сходен начин както коефициентът на Пирсън.

- стойности от 0 до +1 показва силата на положителната корелация

- стойности от 0 до -1 показва силата на отрицателната корелация

Г. Регресионен анализ

1. Логистичен регресионен анализ - връзка между бинарна (дихотомна) зависима променлива и множество количествени и качествени променливи (рискови фактори).

Д. Други методи

1. ROC – анализ – диагностичната акуратност на изследваните променливи е дефинирана като измерване на най-широката площ под кривата (area under the curve, AUC). Интерпретация на резултатите: AUC >0.9 – висока акуратност, AUC 0.7-0.9- умерена акуратност, AUC 0.5=0.7 – ниска акуратност

2. Анализ на преживяемост – Kaplan-Meier; Log Rank тест; Life Tables.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α .

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS за Windows v.23.

4. Резултати

1. Разпределение спрямо базисните характеристики на пациентите

1.1 Разпределение на пациентите спрямо възраст, пол, ECOG PS, хистология, тютюнопушене, придружаващи заболявания и клинични симптоми.

Между 2017 и 2020 година са проследени 112 пациента с метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб на възраст от 45 до 81 год – средна възраст 60.95 ± 8.09 години. 73 (65,2%) от пациентите са мъже и 39 (34,8%) са жени. Почти всички пациенти са с леки оплаквания в ECOG PS 1 109 (97,3%) като единствено трима (2,6%) от проследяване пациенти са без никакви клинични симптоми в ECOG PS 0. Спрямо хистологичните характеристики 51 (45,5%) от пациентите са с аденокарцином, а 61 (54,5%) са с плоскоклетъчен карцином. Информация по отношение на тютюнопушенето е достъпна за 73 от пациентите. Сред тях мнозинството са пушачите 61.6% (45 пациенти). От останалата популация 4-ма са бивши пушачи (5,5%) и 24-ма са непушачи (32.9%). Основните характеристики на изследваната популация са систематизирани и може да се проследят в табл.5.

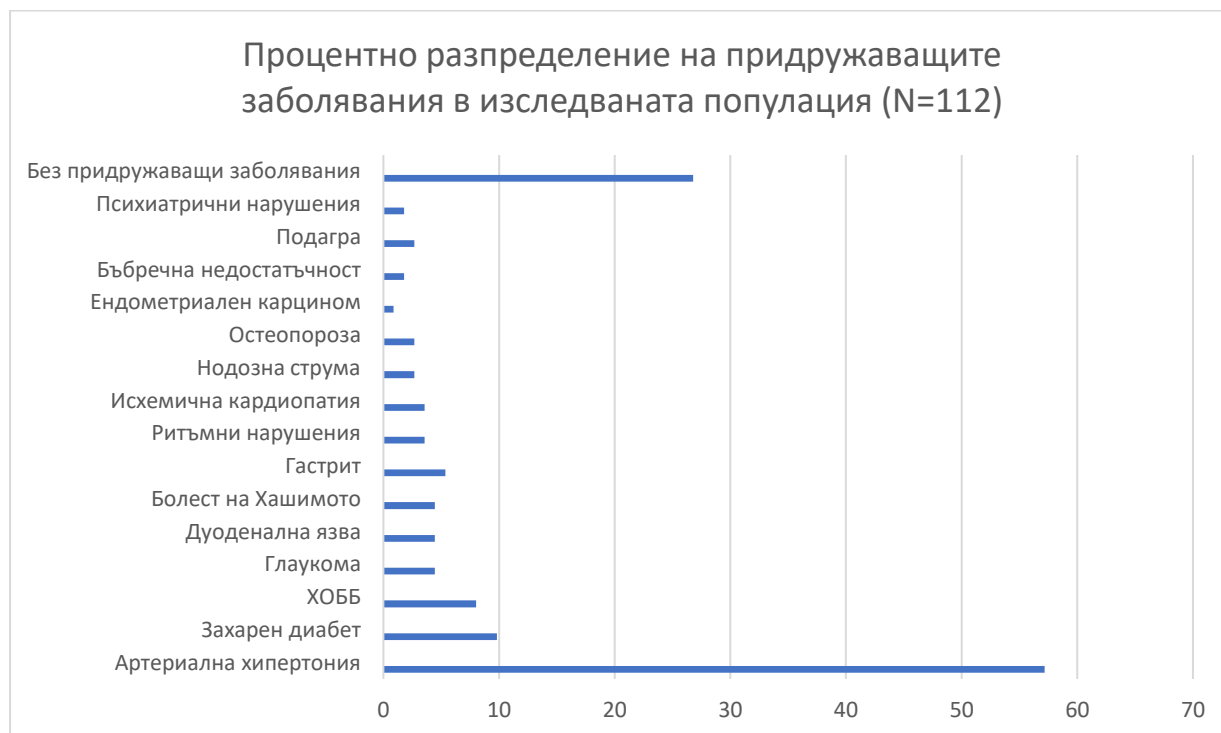
Табл.5 Основни демографски характеристики на изследваната популация (N=112).

Основни характеристики	Брой	Относителен дял (%)
Пациенти	112	100%
Пол		
Мъже	73	65,2%
Жени	39	34,8%
Средна възраст	$60,95 \pm 8,09$ год.	
Хистология		
Аденокарцином	51	45,5%
Плоскоклетъчен карцином	61	54,5%
Общо състояние (ECOG PS)		
ECOG PS 0	3	2,7%

Основни характеристики	Брой	Относителен дял (%)
ECOG PS 1	109	97,3%
Тютюнопушене		
Пушач	46	41.1%
Бивш пушач	4	3,6%
Непушач	26	23.2%
Без информация	36	32,1%

Придружаващи заболявания

Събираната информация по отношение на коморбидностите на включените пациенти демонстрира превес за сметка на артериална хипертония (64 пациента, 57.14%), диабет (11 пациента, 9.82%) и ХОББ (9 пациента, 8.03%), като единствено при един пациент (1.56%) има анамнеза за друго онкологично заболяване (карцином на ендометриума) (фиг.4) От изследваните пациенти мнозинството 73,21% (82 души) са с поне едно придружаващо заболяване, като 26.78% (30 пациенти) от тях са само с артериална хипертония.



Фиг.4 Разпределение на придружаващите заболявания по нозологични единици (N=112)

Клинични симптоми

Началните оплаквания сред пациенти са типични - задух, кашлица, хемоптое, загуба на тегло, болка, повишена температура и се наблюдават при мнозинството от пациентите в проследяваната група, като само при 11 пациента (9.82%) заболяването е установено като случайна находка. Най-честият симптом е кашлицата и се среща при 83.04%, като тя се открива при дебюта на болестта като единствено оплакване при при 9.82% (11 пациента). Хемоптоето се среща рядко при едва 8.04% от болелите (Табл.6).

Табл.6 Разпределение на пациентите спрямо най-чести симптоми при поставяне на диагнозата

Симптоми при поставяне на диагнозата	Брой Пациенти (N=112)	Относителен дял (%)
Кашлица	93	83.04
Хемоптое	9	8.04
Задух	65	58.04
Загуба на тегло	74	66.07
Фебрилитет	12	10.71
Болка	35	31.25
Без оплаквания	11	9.82

1.2. Разпределение на пациентите спрямо размера на първичния тумор, ангажираните регионални лимфни възли и метастатичните сайтове

Спрямо оценката на първичния тумор, разпространението в регионални лимфни възли и наличните метастатични сайтове пациентите биват групирани съгласно 8-мата TNM класификация. Стадирането е проведено чрез образни методи към момента на поставяне на диагнозата. Брой на заболяванията с T1 (тумор ≥ 3 см, без бронхоскопско доказателство за инвазия проксимално от лобарен бронх) е малък 4 (3,5%), докато превалират заболяванията с T2 (тумор 3-5см и/или ангажиращ главен бронх; ангажиращ висцерална плевра; свързан с ателектаза или с обструктивен пневмонит, разпространен до хилуса, ангажиращ част или целия бял дроб) = 34 (30,4%), T3 (тумор 5-7см или директно инвазиращ париеална плевра, гръдна стена, p.phrenicus, париеален перикард; и/или отделни нодул(и) в същия бял дроб) =41 (36,6%), T4 (тумор > 7см или тумор, навлизащ в медиастинум, диафрагма, сърце, големи кръвоносни съдове, трахея, п.

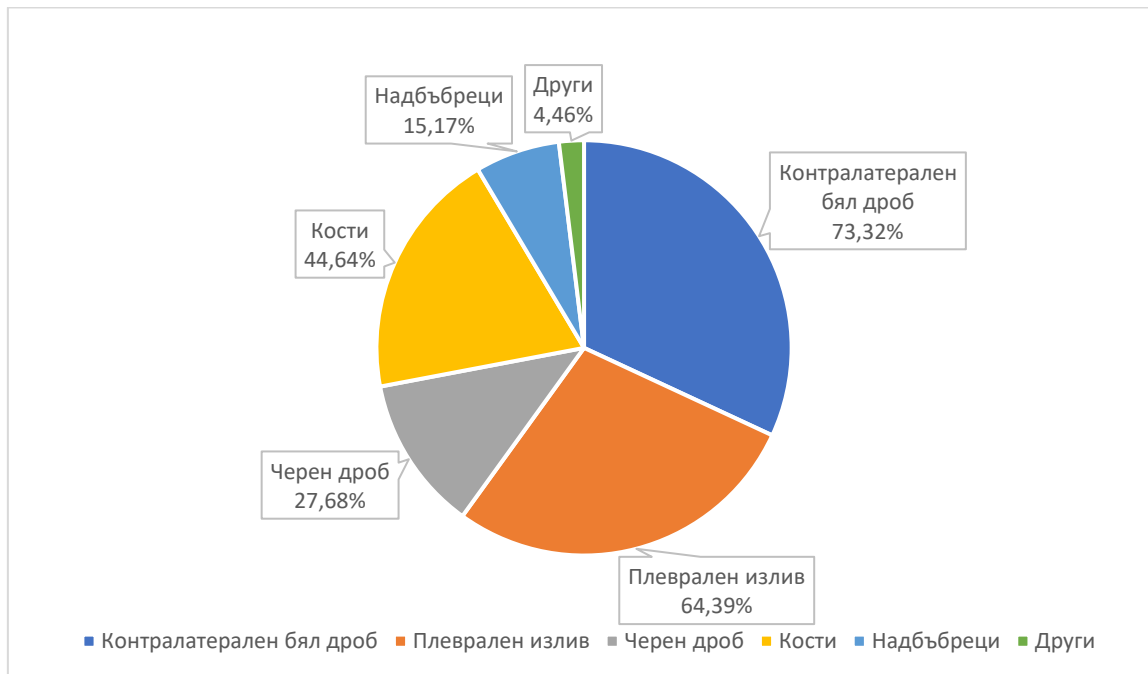
laryngeus recurrens, хранопровод, тела на прешлени и/или отделни нодли в друг ипсилатерален лоб) =33 (29,5%). По отношение на ангажирането на регионалните лимфни възли (медиастинални, хилусни, лобарни, интерлобарни, сегментни, субсегментни, скаленни и супраклавикуларни) пациентните от изследваната популация са разпределени както следва: N0 (без ангажирани локални ЛВ) = 2 (1,8%), N1 (метастази в ипсилатерални перибронхиални, хилусни и интрапулмонални ЛВ) =30 (26,8%), N2 (метастази в ипсилатерални медиастинални и/или субкаринни ЛВ) = 63 (56,2%), N3 (метастази в контралатерални хилусни, ипси- или контралатерални скаленни или супраклавикуларни ЛВ) = 17 (15,2%). Разпределението на пациентите спрямо стадия е изведено в табл. 7.

Табл.7 Разпределение на пациентите съгласно 8-мата TNM класификация (N=112)

TNM категория	Брой пациенти	Относителен дял (%)
T- категория		
T1	4	3,6%
T2	34	30,4%
T3	41	36,6%
T4	33	29,5%
N – категория		
N0	2	1,8%
N1	30	26,8%
N2	63	56,2%
N3	17	15,2%
M-категория		
M0	0	0
M1	112	100%

Цялата пациентска популация включва пациенти с метастатично заболяване към момента на поставяне на диагнозата, като са събрани данни за метастатичния профил на болестта. Най-честото място на метастазиране е контралатералния бял дроб или наличието на плеврален излив,

които се наблюдават при съответно 82 пациента (73.21%) и 72 пациента (64,29%). Други наблюдавани места за метастазирание са черен дроб (32 пациента, 28,57%), кости (50 пациента, 44,64%), надбъбреци (17 пациента, 15,18%), супраклавикуларни ЛВ (2 пациента, 1,79%) и други (5 пациента, 4,46%) (фиг.5). При почти от половината от пациентите е установено наличие на повече от едно метастатични огнища - 46 пациента (41,07%).

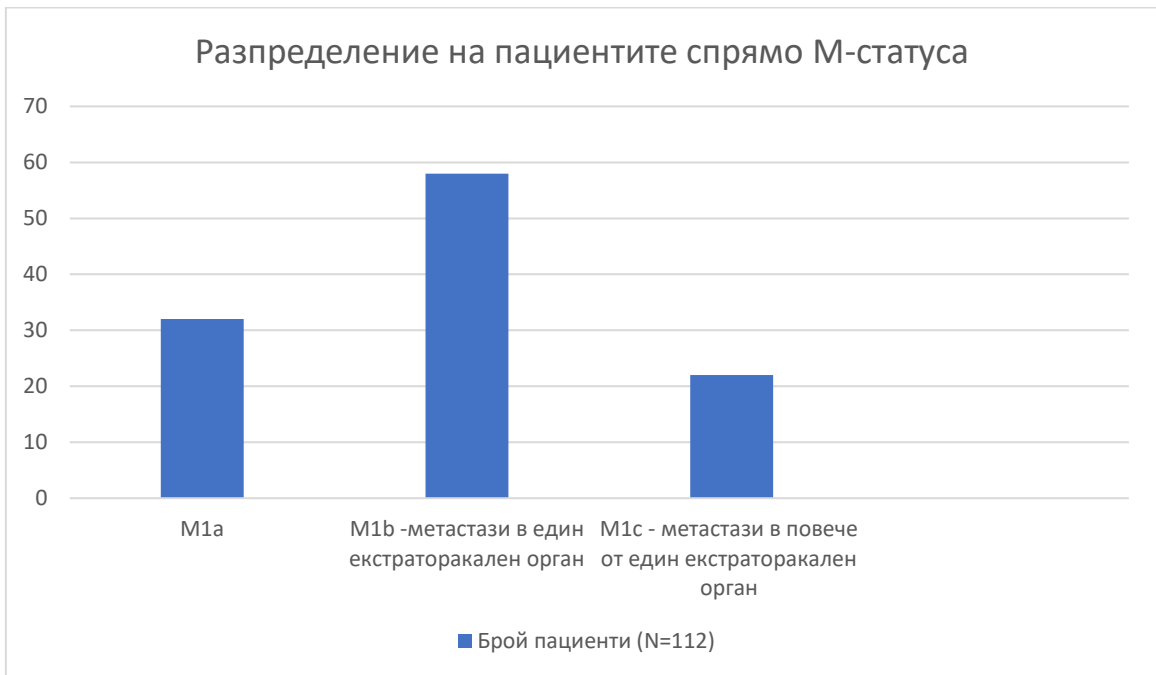


Фиг. 5 Процентно разпределение на метастатичните огнища в изследваната популация (N=112).

Съгласно 8-мото издание на TNM класификацията, в зависимост от далечното разпространение на туморите на белия дроб се отдиференцират 3 подгрупи

- M1a – при наличие на контралатерални белодробни метастази, тумор с плеврални или перикардни възли или наличие на плеврален или перикарден излив.
- M1b – солитарна екстраторакална метастаза в един орган
- M1c – множество екстраторакални метастази в един или множество органи

Предвид 8-мото издание на TNM класификацията разпределението на обследваните пациенти спрямо M-статуса е както следва: пациентите с M1 (контралатерални белодробни метастази, тумор с плеврални или перикардни възли или наличие на плеврален или перикарден излив) са 32 (28.57%), онези с ангажиран един екстраторакален орган M1b са мнозинството 58 (51,78%), докато тези с M1c са 22 (19.64%) (фиг. 6). От друга страна е събирана информация и по отношение на броя на ангажираните метастатични локализации, независимо от местоположението им в или извън гръдния кош. Съгласно това разпределение при 46 от пациентите (41,07%) се наблюдава ангажиране на повече от два метастатични локализации.



Фиг.6 Разпределение на пациентите спрямо М-статуса

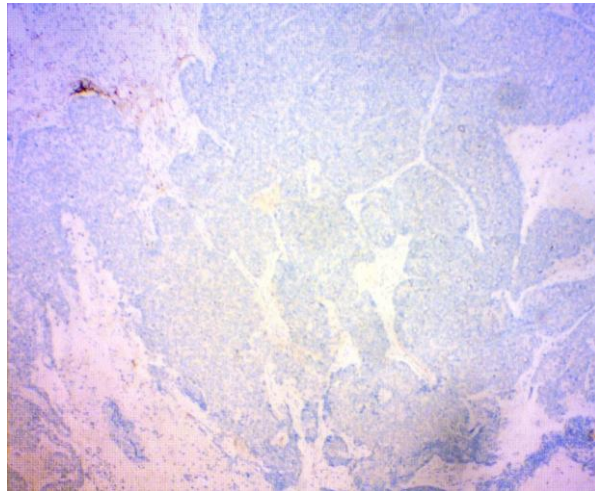
1.3. Разпределение на пациентите спрямо оценката на PD-L1 статус

Определянето на PD-L1 статуса на всички пациенти е осъществен посредством имунохистохимично изследване на проби от туморната тъкан. Използван е одобреният в Европа метод за анализ на PD-L1, използващ анти тяло 22C3 - Dako/Agilent 22c3 assay.

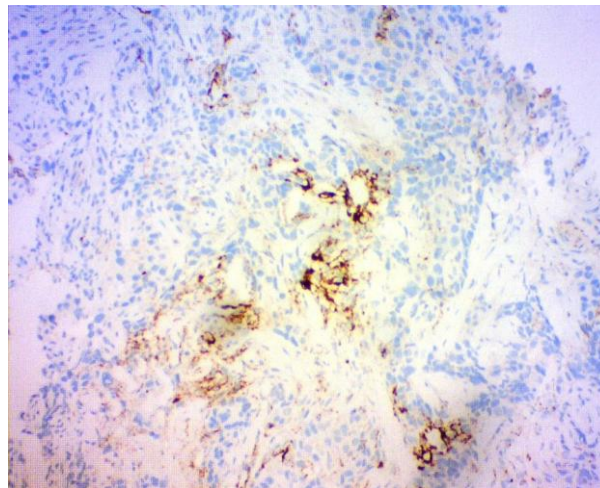
Пациентите са групирани в три групи според стойностите на PD-L1 – 1-24%, 25-49%, >50%. Минимална част от пациентите са със силно позитивен PD-L1 ≥ 50 – 11 (9,8%) (фиг. 9). Повечето са с PD-L1 <50, като с PD-L1 1-24 са 49 (43,8%) пациента (фиг.7), а със стойност на PD-L1 25-49 са 52 (46,4%) (фиг.8) пациента (табл.8).

Табл.8 Разпределение на пациентите спрямо PD-L1 статуса

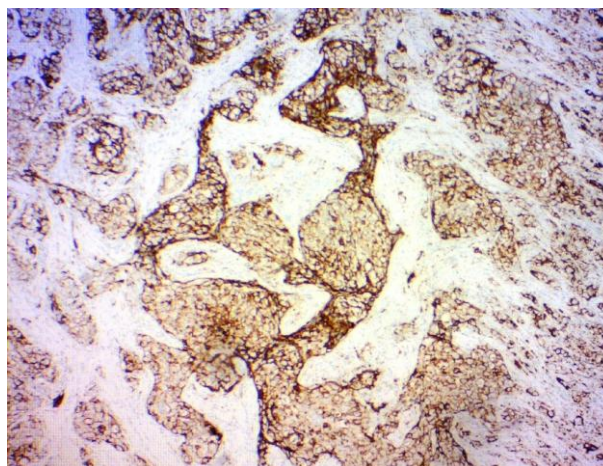
PD-L1 статус, %	Брой пациенти	Относителен дял (%)
1-24	49	43,8%
25-49	52	46,4%
≥ 50	11	9,8%



Фиг.7. НДКБК,плоскоклетъчен под микроскоп – PD-L1 TPS 1%, увеличение x10, Dako/Agilent 22c3 assay



Фиг.8. НДКБК, аденокарцином под микроскоп – PD-L1 TPS 25%, увеличение x10, Dako/Agilent 22c3 assay



Фиг.9. НДКБК, аденокарцином под микроскоп – PD-L1 TPS 100%, увеличение x10, Dako/Agilent 22c3 assay

1.4. Разпределение на пациентите спрямо $\Delta PMMA \geq 10\%$ (със саркопения) и $< 10\%$ (без саркопения)

При пациентите съгласно представеният в Материали и Методи модел на изчисления е определена процентната промяна на площта на m.psoas major измервана на ниво L3 в хода на лечението, т.е. $\Delta PMMA$. Сред проследените 112 пациенти честотата на саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$) е 30.3% (n=34), докато в 2/3 от пациентите са без саркопения 69.7% (n=78) (Фиг. 10).



Фиг.10 Разпределение на пациентите спрямо наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) – със саркопения 30.3% (n=34) и без саркопения $\Delta PMMA < 10\%$ 69.7% (n=78)

1.5. Разпределение на пациентите според проведената първа линия лечение с ХТ

1.5.1 Всички 112 пациенти в проследената популация са разпределени в няколко групи в зависимост от проведената схема за първа линия лечение на метастатично заболяване. Включените в проучването пациенти са без данни за налични активиращи мутации, подлежащи на първа линия системна противотуморна терапия. В зависимост от хистологичния тип, възрастта, коморбидността, общото състояние на пациента и опитът на съответното лечебно заведение е избрана съответен терапевтичен режим от препоръчаните съгласно Европейските и световни препоръки. Мнозинството от пациентите са провели лечение с Carboplatin AUC 6 I.V. D1, Paclitaxel 175mg/m² I.V. D1, повторение през 21 (44 пациенти) или Cisplatin 75-80 mg/m² I.V. D1, Gemcitabine 1200-1250 mg/m² I.V. D1, D8, D15, повторение през 21 (30 пациенти), или Cisplatin 75 mg/m², D1, Pemetrexed 500 mg/m² I.V. D1, повторение през 21 дни (14 пациенти). Значително по-рядко са избирани други дублетни режими като Carboplatin AUC5 I.V. D1, Pemetrexed 500 mg/m² I.V. D1, повторение през 21 дни; Carboplatin AUC 5 I.V. D1, Gemcitabine 1200-1250 mg/m² I.V. D1,D8, D15, повторение през 21 дни и Cisplatin 75mg/m² I.V. D1, Vinorelbine 25 mg/m² I.V. D1, D8, повторение през 21 дни. При малък процент от пациентите е провеждано лечение с тройна комбинация с

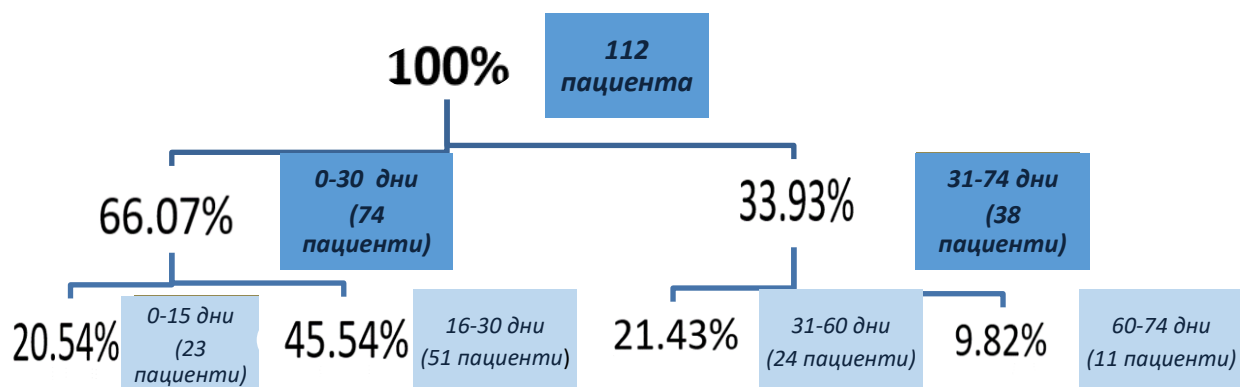
анти-VEGF инхибитор по схема с Carboplatin AUC 6 I.V. D1, Paclitaxel 175 mg/m² I.V. D1, Bevacizumab 15 mg/kg I.V, D1, повторение през 21 дни (табл.9).

Табл.9 Разпределение на пациентите според вида терапевтичен режим на I ва линия (N=112).

Терапевтичен режим	Брой пациенти (N=112)	Относителен дял (%)
Carboplatin/Paclitaxel	45	40.17
Cisplatin/Gemcitabine	30	26.78
Cisplatin/Pemetrexed	14	12.50
Carboplatin/Gemcitabine	4	3.57
Carboplatin/Pemetrexed	9	8.03
Cisplatin/Vinorelbine	6	5.35
Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	4	3.57

1.5.2 Разпределение на пациентите в зависимост от времето до начало на първа линия лечение.

Терапията при наблюдаваните пациенти е започнала от 0 до 74 дни от поставяне на диагнозата като средно времето до започване на терапия е 28.29 ± 17.22 дни (фиг. 17). При мнозинството от пациентите (74 пациенти, 66.07%) е започнала в рамките на първия месец от диагностицирането на болестта, а при близо 1/5 (20.54%) от проследяваните пациенти дори в първите 2 седмици (0-15 дни) от диагностицирането на метастатичния НДКБК. За съжаление при 11 пациенти, 9.82% от общата популация, специфичното противотуморно лечение е иницирано от 60 до 74 дни след поставянето на диагнозата (фиг.11).



Фиг. 11 Разпределение на пациентите спрямо времето от диагностициране на заболяването до започване на първа линия системно противотуморно лечение.

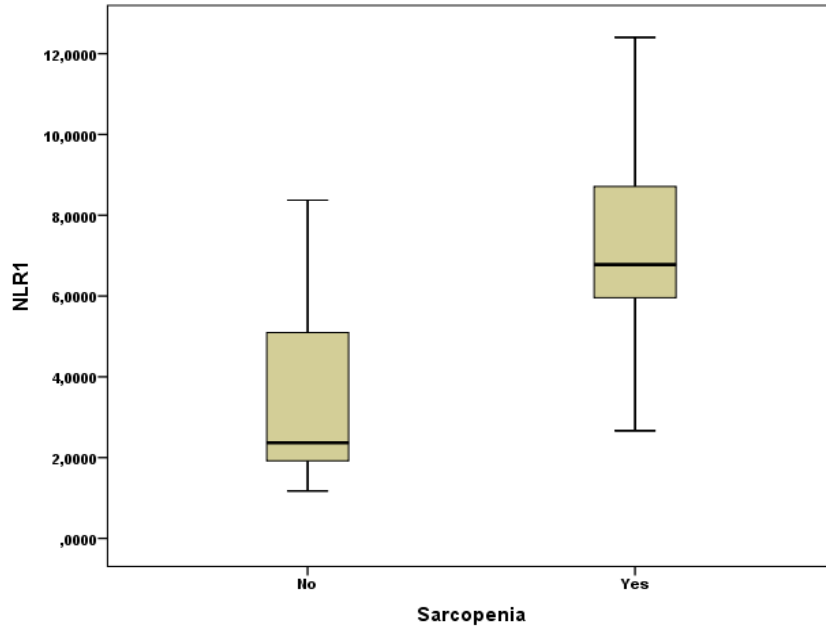
2. Разпределение на пациентите спрямо хематологичните биомаркери и наличието на саркопения

При пациентите са проследени стойностите на ANC1, ALC1, APC1, NLR1, PLR1 преди ХТ и ANC2, ALC2, APC2, NLR2 преди ИТ, след което е изчислена промяната на показателите в хода на първа линия ХТ чрез ΔNLR ($\text{NLR2}-\text{NLR1}$) и ΔPLR ($\text{PLR2}-\text{PLR1}$). Wilcoxon test показва, че стойностите на ALC и APC преди и след ХТ не се променят значително. Стойностите на ANC за цялата популация също не се изменят. При пациентите със саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$) се наблюдава разлика в ANC преди 1-ва линия ХТ (8.1 ± 2.1) и преди началото на ИТ (9.2 ± 3.3) без да е статистически значима ($p=0.17$). По отношение на NLR съгласно представените в литературния обзор проучвания стойностите на NLR над 5 са сметени за високи (72,80–82). Средните стойности на NLR1 в цялата популация са 4.54 ± 2.63 , а на NLR2 4.94 ± 3.32 . McNemar тестът показва, че в хода на лечението преди и след 1-ва линия ХТ броя на пациентите с $\text{NLR} \geq 5$ не търпи сигнификантна промяна. Преди ХТ 51 (45.54%) пациенти имат $\text{NLR} \geq 5$, а преди ИТ 52 (46.43%), като при 40% от пациентите и двата показателя (NLR1 и NLR2) са над 5. От пациентите със саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10$) 61% са със $\text{NLR} \geq 5$, а 54% са с $\text{NLR} \geq 2$. При подгрупов анализ се установява статистически значима разлика в стойностите на NLR1 ($p < 0.001$) и NLR2 ($p < 0.001$) в групите със саркопения ($\text{NLR1} = 7.21 \pm 1.98$; $\text{NLR2} = 7.99 \pm 3.14$) и в групите без саркопения ($\text{NLR1} = 3.37 \pm 1.93$; $\text{NLR2} = 3.63 \pm 2.39$) (табл.10).

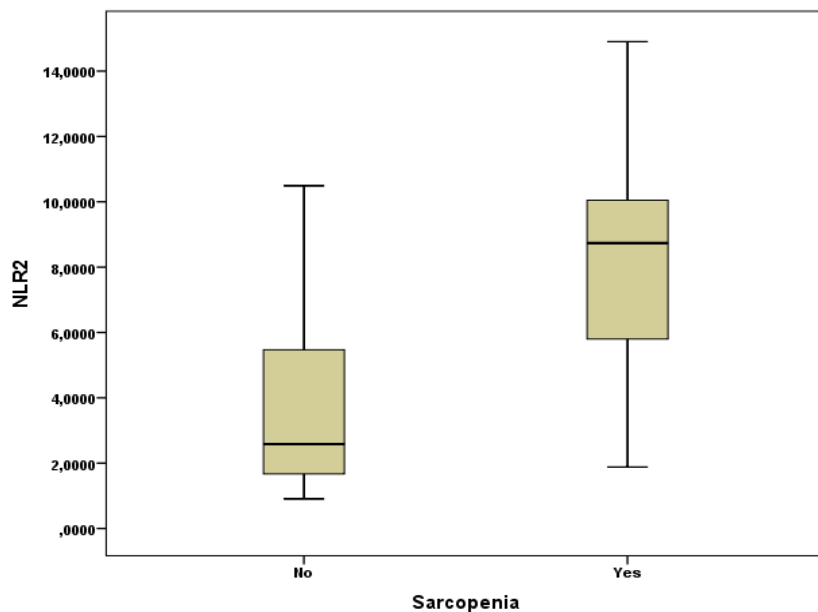
Табл.10 Сравнение между стойностите на NLR1 и NLR2 и наличието или не на саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10$).

	$\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$ (със саркопения)		<i>P- value</i>
	<i>Да</i>	<i>не</i>	
NLR1	7.2 ± 1.97 (<i>n</i> =34)	3.37 ± 1.93 (<i>n</i> =78)	< 0.001
NLR2	7.9 ± 3.14 (<i>n</i> =34)	3.63 ± 2.39 (<i>n</i> =78)	< 0.001

Директното сравнение на стойностите на NLR1 и NLR2 в групите без и със ($\Delta\text{PMMA} \geq 10$) е отразено на boxplot графиките фиг.12 и фиг.13. На графиките е онагледена статистически значимата разлика на NLR1 спрямо наличието на саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10$) с $p < 0.001$ и при двете групи.



Фиг.12 Boxplot графики директно сравняващи стойностите на NLR1 в групата без и със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) ($p < 0.001$)



Фиг.13 Boxplot графики директно сравняващи стойностите на NLR2 в групата без и със саркопения саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) ($p < 0.001$)

По отношение на стойностите на PLR Mann Whitney U-test показва, че пациентите със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) имат сигнификантно по-високи стойности на PLR1 (286.1 ± 98.3 vs 174.6 ± 90.7 , $p < 0.0001$) и на PLR2 (315.9 ± 157.9 vs 168.7 ± 93.8 , $p < 0.0001$) в сравнение с пациентите без саркопения (табл.11). От друга страна промяната в съотношението в хода на заболяването преди ХТ и преди ИТ не е статистически значима както за пациентите без саркопения ($p = 0.76$), така и на тези със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) ($p = 0.35$) (табл.11).

McNemar тестът демонстрира също липса на разлика в пропорцията на пациентите > и < медианата в хода на ХТ, като с PLR > медианата са 51% пациенти със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) преди ХТ и 58% преди ИТ.

Табл. 11 Сравнение между стойностите на PLR1 и PLR2, и наличието или не на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$).

	$\Delta PMMA \geq 10\%$ (със саркопения)		<i>P- value</i>
	<i>Да</i>	<i>не</i>	
PLR1	286.1±98.3 (n=34)	174.6±90.7 (n=78)	<0.0001
PLR2	315.9±157.9 (n=34)	168.7±93.8 (n=78)	<0.0001
P- value	0.35	0.76	

В изследваната група средната стойност на ΔNLR е 0.41 (± 2.05), а ΔPLR е 4.12 (± 103.33). Отново при стратифициране на изследваната популация спрямо наличието или не на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) се наблюдават разлики в стойностите на ΔNLR и ΔPLR , които са статистически значими (табл12).

Табл.12 Обобщение на средните стойности на ΔNLR и ΔPLR в групите с и без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$).

	$\Delta PMMA \geq 10\%$ (със саркопения)		<i>P- value</i>
	<i>Да</i>	<i>не</i>	
ΔNLR	0.78±2.74 (n=34)	0.27±1.65 (n=78)	<0.0001
ΔPLR	27.21±132.85 (n=34)	-5.54±85.88 (n=78)	<0.0001

3. Връзка между базисни характеристики на пациентите и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

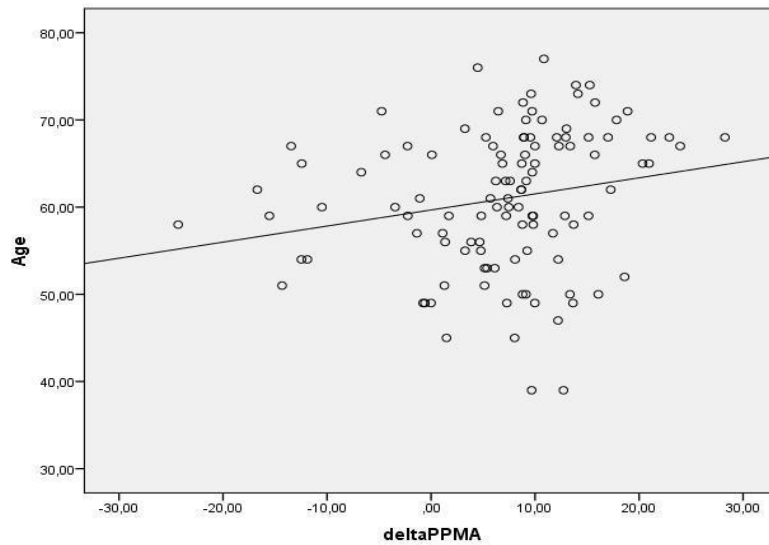
3.1 Връзка между възрастта и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

Както представихме в литературния обзор възрастта е един от основните рискови фактори за развитието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и увеличава възможността от саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) в общата популация. В изследваната група пациенти 40 (35.71%) са на възраст над 65 години, а останалите 72 (64.29%) са под 65-годишна възраст. Пациентите са разпределени в зависимост от възрастта и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) в четири групи: ≥ 65 год. и без саркопения: 20 (17.86%); ≥ 65 год. и със саркопения: 20 (17.86%); < 65 год. и без саркопения: 58 (51.78%); < 65 год. и със саркопения: 14 (12.5%) (табл.18). Поради литературните данни за връзка между двете категории променливи, проведохме изследване на същата зависимост в нашата група пациенти с НДБКБ като Chi-Square тестът доказва наличието на статистически значима връзка между възрастта и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) за проучваната група пациенти (табл.13).

Табл.13 Връзка на пациентите спрямо възрастта (≥ 65 и < 65) и наличието или не на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) с $p=0.0008$.

Възраст	$\Delta PMMA \geq 10\%$ (със саркопения)		p-value
	Да	не	
≥ 65	20(17.86%)	20(17.86%)	0.0008
< 65	14(12.5%)	58(51.78%)	

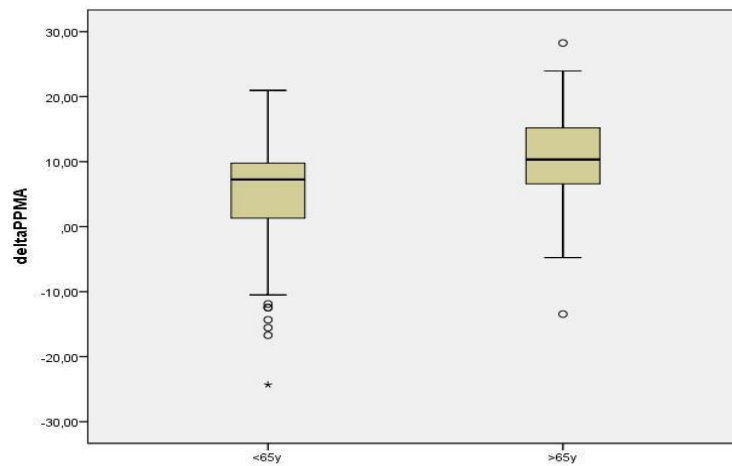
Допълнително проведеният корелационен анализ на Spearman потвърди наличието на статистически значима, но слаба връзка ($\rho=0.286$, $p=0.002$) между наличието на саркопения ($\Delta PMMA > 10\%$) и възрастта (фиг.14).



Фиг.14 Корелационен анализ на Spearman, диаграма на разсейване отразяваща разпределението на пациентите спрямо възрастта и стойностите на Δ PMMA ($\rho = 0.286$, $p = 0.002$)

Резултатите от теста на Mann-Whitney U test показват, че има статистически значимо различие между стойностите на Δ PMMA в групите на пациентите <65 (средна стойност на Δ PMMA 5.0 ± 8.9) и ≥ 65 год. (средна стойност на Δ PMMA 10 ± 8.1) $U = 891,000$, $p < 0,001$.

На Boxplot графиките може да се проследи динамиката на Δ PMMA в групите над и под 65 год., където се наблюдава сигнификантно увеличаване на Δ PMMA с възрастта (фиг.15).



Фиг.15 Box plot графика директно сравняваща стойностите на Δ PMMA във възрастови групи ≥ 65 години и < 65 години, $p < 0.001$.

o – аномално наблюдение

*** - екстремално наблюдение

3.2. Връзка между пола, ECOG PS, броят метастатични сайтове и хистологията и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

Пациентите от изследваната популация бяха групирани спрямо пола, общото състояние (ECOG PS), броят метастатични сайтове, хистологичния вид и наличието или липсата на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$). При разпределението спрямо пол се наблюдава саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) при 28.8% (n=21) от мъжете и при 33.3% (n=13) от жените, като полът не демонстрира статистически значима връзка с наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (p=0.61). Мнозинството от саркопеничните пациенти са в ECOG PS 1 (n=32), а само 2 са в ECOG PS 0, и повечето от тях са с >2 метастатични огнища. Липсва статистически значима връзка с наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и ECOG PS (p=0.16) и броят на метастатичните огнища (p=0.74). Хистологичният вид няма статистически значимо отношение с развитието на саркопения (p=0.54) като саркопенични (с $\Delta PMMA \geq 10\%$) са 32.8% (n=20) от пациентите с аденокарцином и 27.5% (n=14) от тези с плоскоклетъчен НДКБД. Данните са обобщени в табл.14. От това може да се заключи, че за оценка рискът от наличие на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) не може да се използват базисни клинични и патоанатомични характеристики на заболяването.

3.3. Връзка между PDL1 експресията и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

Като важен показател доказал своята значимост по отношение на вероятността за отговор от лечението с имунотерапия в извадката за пациентите в изследваната популация е събрана информация по отношение на PD-L1 експресията. В зависимост от стойностите на PD-L1 и наличието или не на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$), пациентите са разпределени в няколко групи представени в табл.15. Пациентите с PD-L1 > 50% са малък брой и в двете групи (7 с $\Delta PMMA \geq 10\%$ и 4 с $\Delta PMMA < 10\%$), докато мнозинството са с PD-L1 25-49% (42 с $\Delta PMMA \geq 10\%$ и 10 с $\Delta PMMA < 10\%$) или PD-L1 1-24 (29 с $\Delta PMMA \geq 10\%$ и 20 с $\Delta PMMA < 10\%$). За да установим има ли наличие на връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и PD-L1 използвахме тестът Chi-Square, чийто резултат 5,768 (p=0,056) не показва сигнификантна връзка но демонстрира тренд за корелация между PD-L1 статуса на наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (табл.15).

Табл.14 Връзка между изходните клинични и патологични параметри – пол (мъже/жени), ECOG PS (ECOG PS 0/ECOG PS1), брой метастатични сайтове (>2/≤2), хистологичен вид (аденокарцином/ плоскоклетъчен карцином) и наличието или липса на саркопения (ΔPMMA≥10%/ΔPMMA<10%).

	ΔPMMA≥10% (със саркопения)	ΔPMMA<10% (без саркопения)	P value
Пол			0.61
Мъже	21(28.8%)	52(71.2%)	
Жени	13(33.3%)	26(66.7%)	
ECOG PS			0.16
0	2(66.7%)	1(33.3%)	
1	32(29.4%)	77(70.6%)	
Брой на метастатични сайтове			0.74
>2	45(70.3%)	32(67.4%)	
≤2	19(29.7%)	16(32.6%)	
Хистология			0.54
аденокарцином	20(32.8%)	41(67.2%)	
Плоскоклетъчен карцином	14(27.5)	37(72.5)	

Табл. 15 Разпределение на пациентите с ΔPMMA≥10% и ΔPMMA<10% спрямо PD-L1 статуса в три групи 1-24%, 25-49%, ≥50% (p=0.056).

PD-L1 статус	ΔPMMA≥10% (със саркопения)	ΔPMMA<10% (без саркопения)	p-value
1-24%	29 (59,2%)	20 (40,8%)	0.056
25-49%	42 (80,8%)	10 (19,2%)	
≥50%	7 (63,6%)	4 (36,4%)	

3.4 Връзка между тютюнопушенето и саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

Проведено е разпределение на пациентите в зависимост от тютюнопушенето и стойностите на $\Delta PMMA$. Пациентите, за които е налична информация по повод на тютюнопушенето са разделени на пушачи и непушачи, като е представена информация за бройката и процентът пациенти от всяка група с и без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$), като се провери дали съществува връзка между двата параметъра (табл.16).

Табл.16 Разпределение на пациентите според наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и статуса на тютюнопушене.

	Непушачи	Пушачи	p-value
$\Delta PMMA: <10$	17 (36.2%)	30 (63.8%)	0.989
$\Delta PMMA: \geq 10$	9 (36%)	16 (64%)	
Общо	26 (36.1%)	46 (63.9%)	

За оценка на асоциацията между двете независими променливи тютюнопушене и $\Delta PMMA$ е използван Chi-Square тест, чийто резултат не потвърждава наличието на статистически значима връзка между двата фактора - $\chi^2(1) = 0.001$, $p = 0.98$.

3.5 Връзка между тегло, BMI и телесна повърхност на пациентите при започване на първа линия системно лечение и саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

При проследените пациенти средните стойности на измерено теглото и височина към началото на системното лечение са съответно 71.99 ± 10.27 кг за телесното тегло и 173 ± 8.28 см за височината. След изчисление на BMI (body mass index) на пациентите съгласно стандартната формула $BMI = \text{тегло} / \text{височина}^2$ установихме липса на такива с ниско тегло ($BMI < 18.5$). Разпределението на пациентите спрямо BMI е както следва: BMI 18,5-24,9 (нормално телесно тегло) - 74.11% ($n=83$), BMI 25-29.9 (наднормено тегло) - 24.10% ($n=27$), BMI >30 (затлъстяване) – 1.79% ($n=2$) (табл.17).

По отношение на BMI и наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) анализът не доказва статистически значима връзка между двете категории – mean BMI в групата със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) е 23.66 ± 2.40 , в групата без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) е 23.78 ± 2.46 (95% CI -1.11:0.87, $p=0.81$). В групата със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) 20.59% ($n=7$) са пациенти с наднормено тегло, а останалите 79.41% ($n=27$) са с нормално тегло.

Табл.17 Разпределение на проследяваните пациенти съгласно BMI към момента на започване на лечение

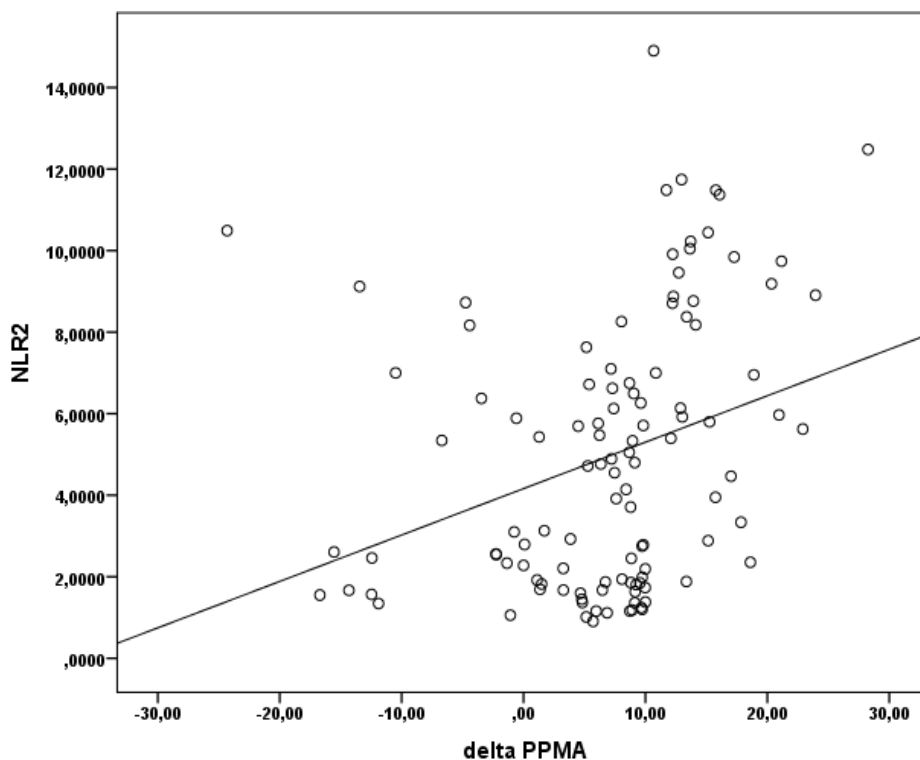
BMI	Брой пациенти (n=112)	Относителен дял (%)
<18.5 (поднормено тегло)	0	0
18,5-24.9 (нормално тегло)	83	74.11%
25-29.9 (наднормено тегло)	27	24.10%
>30 (затлъстяване)	2	1.78%

Измерена е и телесната повърхност (BSA – body surface area) на пациентите по формулата на Schlich, съгласно килограмите, височината и пола на пациента. В зависимост от наличието или не на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) пациентите отново са разпределени в две групи като в тази със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) средната стойност на BSA е 1.77 ± 0.15 , а в групата без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) mean BSA е 1.79 ± 0.18 . При оценка на връзката между наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и стойностите на BSA е установено, че няма статистически значима разлика в BSA при двете групи пациенти с и без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (95% CI -0.05:0.01, $p=0.57$).

4. Корелация между хематологичните показатели и саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10\%$)

Проведохме статистическа обработка на данните, анализирайки взаимоотношенията между събраната информация за резултатите от хематологичните изследвания преди началото на първа линия ХТ и преди началото втора линия имунотерапия с Pembrolizumab и развитието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$). Според корелационният анализ на Spearman, приложен за обследване на връзката между NLR2 (преди лечение с Pembrolizumab) и $\Delta PMMA$, при корелационен коефициент $\rho=0.394$, ($p<0.001$), е налична статистически значима умерено силната положителна линейна връзка между NLR2 и $\Delta PMMA$ (фиг16).

Използвайки корелационния анализ на Spearman за изследване на връзката между останалите събрани хематологични показатели NLR1, PLR1, PLR2, ΔNLR и ΔPLR и стойностите на $\Delta PMMA$ се отчита положителна връзка между всички тях и $\Delta PMMA$, като връзката на NLR1 е сходна като тази на NLR2 – положителна умерено силна с $\rho=0.439$, $p<0.001$. По-слабо изразена, но статистически значима връзка имат PLR1 ($\rho=0.329$, $p<0.001$) и PLR2 ($\rho=0.306$, $p=0.001$), докато слаба, незначима е при ΔNLR ($\rho=0.104$, $p=0.227$) и ΔPLR ($\rho=0.092$, $p=0.336$) (табл. 17).

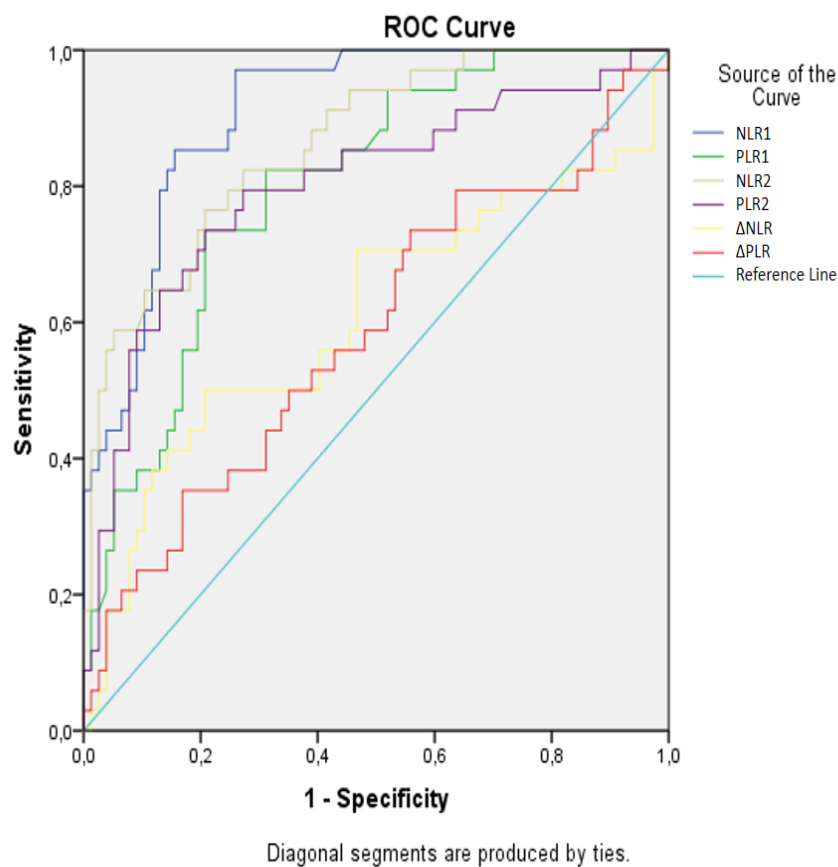


Фиг.16 Корелационен анализ на Spearman, диаграма на разсейване, отразяваща корелацията на разпределението на стойностите на NLR2 спрямо Δ PMMA ($\rho=0.394$, $p<0.001$)

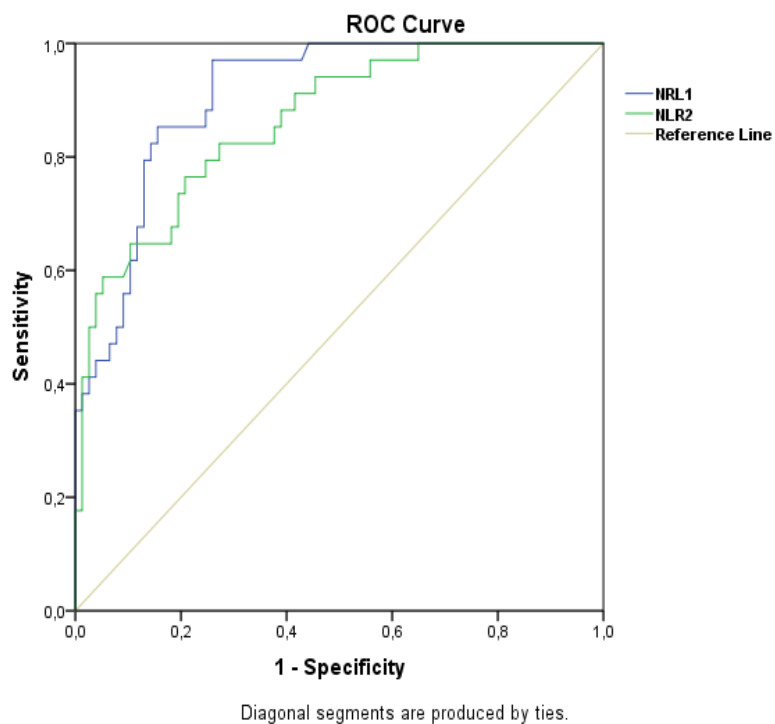
Табл.17 Корелационен анализ на Spearman на връзката между Δ PMMA и хематологичните показатели NLR1, NLR2, PLR1, PLR2, Δ NLR, Δ PLR (N=112).

	Δ PMMA	
	Rho	p-value
NLR1	0.439	<0.001
NLR2	0.394	<0.001
PLR1	0.329	<0.001
PLR2	0.306	0.001
Δ NLR	0.104	0.277
Δ PLR	0.092	0.336

ROC анализът е използван, за да се определи възможността на проследените хематологични показатели да бъдат предиктивни маркери за наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (фиг.17) От всички хематологични показатели в сферата на интерес на настоящето изпитване NLR1 и NLR2 може да разграничат пациенти с или без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) с най-висока специфичност и сензитивност, със съответно $AUC=0.91$ (95% CI, 0.86-0.96; $p<0.0001$) и $AUC=0.86$ (95% CI, 0.79-0.94; $p<0.0001$) (фиг.18). Сред останалите показатели ΔNLR и ΔPLR не биха могли да се използват за дискриминиране на двете групи пациенти спрямо стойностите на $\Delta PMMA$ съгласно резултатите от ROC анализа $AUC=0.61$ (95% CI, 0.481-0.733; $p=0.073$) и $AUC=0.59$ (95% CI, 0.466-0.706; $p=0.150$) (табл.18) .



Фиг.17 AUC криви, отразяващи специфичността и сензитивността на NLR1 ($p<0.0001$), NLR2 ($p<0.0001$), PLR1 ($p<0.0001$), PLR2 ($p<0.0001$), ΔNLR ($p=0.073$) и ΔPLR ($p=0.150$) за предсказване наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$).



Фиг. 18 AUC криви, отразяващи специфичността и сензитивността на NLR1 ($p < 0.0001$) и NLR2 ($p < 0.0001$) за предсказване наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$), без сигнификантна разлика между способността на двата маркера ($p = 0.92$).

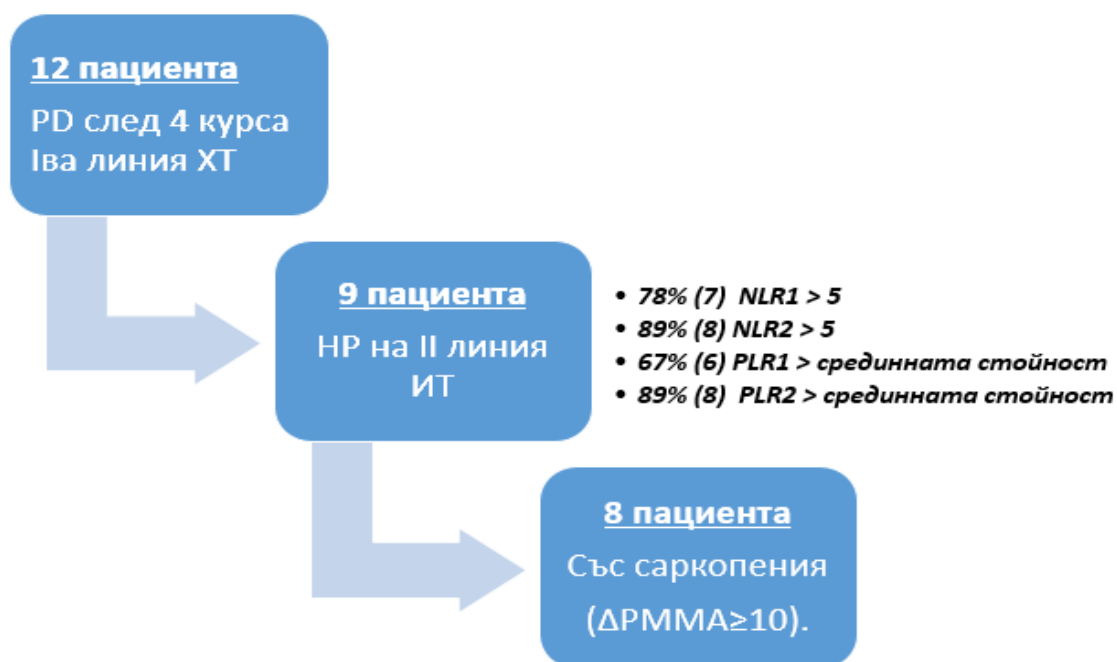
Табл.18 Разпределение на резултатите от ROC анализа за различните хематологични показатели и възможността им за откриване на налична саркопения.

	AUC	Standard error	p-value	95% CI
NLR1	0.908	0.027	<0.001	0.856-0.961
NLR2	0.863	0.037	<0.001	0.791-0.935
PLR1	0.800	0.043	<0.001	0.716-0.884
PLR2	0.800	0.049	<0.001	0.703-0.897
ΔNLR	0.607	0.064	0.073	0.481-0.733
ΔPLR	0.586	0.061	0.150	0.466-0.706

5. Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10$), хематологичните характеристики и резултатът от първия контролен КТ на фона на ИТ при пациенти, неотговарящи на първа линия ХТ

При провеждане на първата линия ХТ, провели всички 112 пациента, на първия контролен КТ, проведен след 4 курса ХТ, прогресия на заболяването се регистрира при 12 (10.71%) пациенти. От тези пациенти, които са започнали последваща линия с Pembrolizumab на първия контролен КТ, проведен 8-12 седмици след началото на втората линия ИТ всички са с $NLR1 > 5$. От тези 12 пациента 9 са със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$).

Тази популация от бързи прогресори на фона на първа линия ХТ се характеризира и с по-висок риск за развитие на хиперпрогресия на фона на втора линия Pembrolizumab. Такава е отчетена при 9 от 12-те пациента, т.е. 75% от бързите прогресори на 1-ва линия ХТ. Групата на пациентите развили хиперпрогресия след липса на отговор и на 1-ва линия ХТ демонстрира високи нива на системно възпаление и високи стойности на лабораторните показатели – 78% са с $NLR1 > 5$, 89% са с $NLR2 > 5$, 67% са с $PLR1 >$ средната стойност, 89% са с $PLR2 >$ средната стойност. Мнозинството от пациентите с хиперпрогресия на Pembrolizumab след бърза прогресия на 1-ва линия ХТ са и със саркопения (8 от 9 пациенти) (фиг.19).

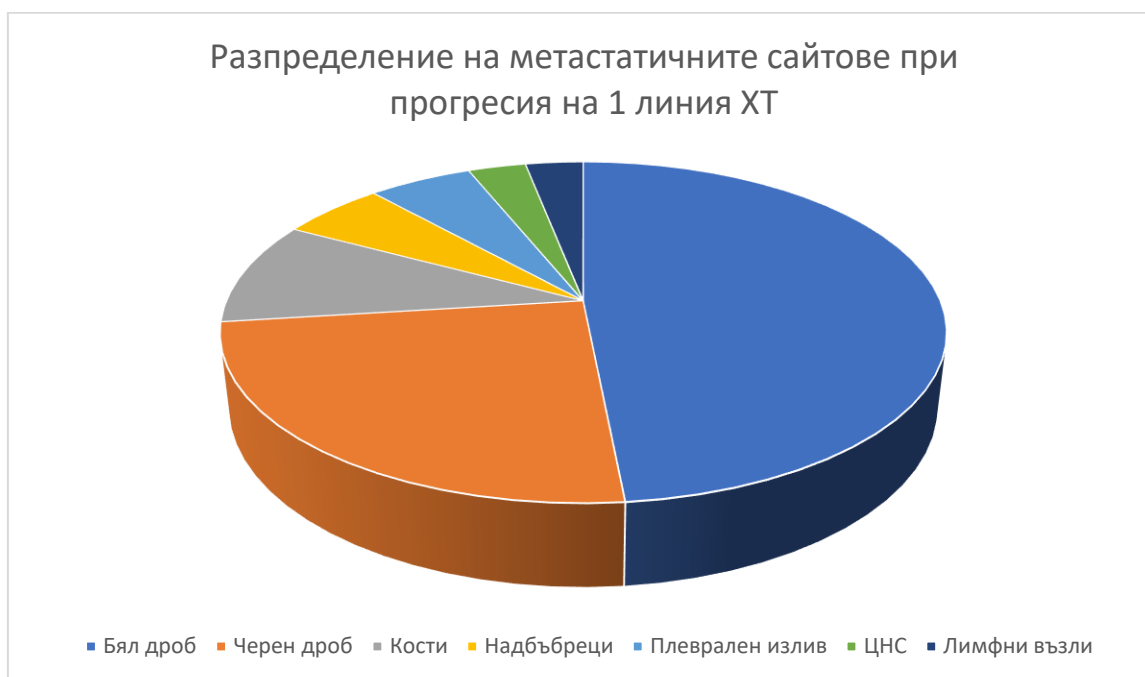


Фиг.19. Характеристики на пациентите с прогресия (N=12) при първото контролно образно изследване на фона на 1-ва линия ХТ

6. Разпределение на пациентите спрямо типа на прогресия на първа линия ХТ

Всички пациенти са преоценявани с КТ на определен интервал, започващ при липса на влошаване на общото състояние след 4 курс ХТ и продължаващо на интервали, съгласно хода на болестта, общото състояние и протоколите във всяко лечебно заведение, участващо в проучването.

За популацията от 112 пациента е събрана и информация за начина на прогресия на болестта след първа линия лечение. При мнозинството се установява белодробна прогресия (N=79, 70.53%), докато при 40 (36.7%) пациента се наблюдава прогресия на налични или поява на нови метастази в черен дроб. В по-малък процент се установяват поява/прогресия на метастази в кости (N=16, 14,3%), надбъбреци (N=9, 8%), ЦНС (N=5, 4.46%), ЛВ(N=5, 4.46%), поява на плеврален излив (N=9, 8%) (фиг.20).



Фиг.20. Графика на местата на метастазиране при прогресия на първа линия ХТ .

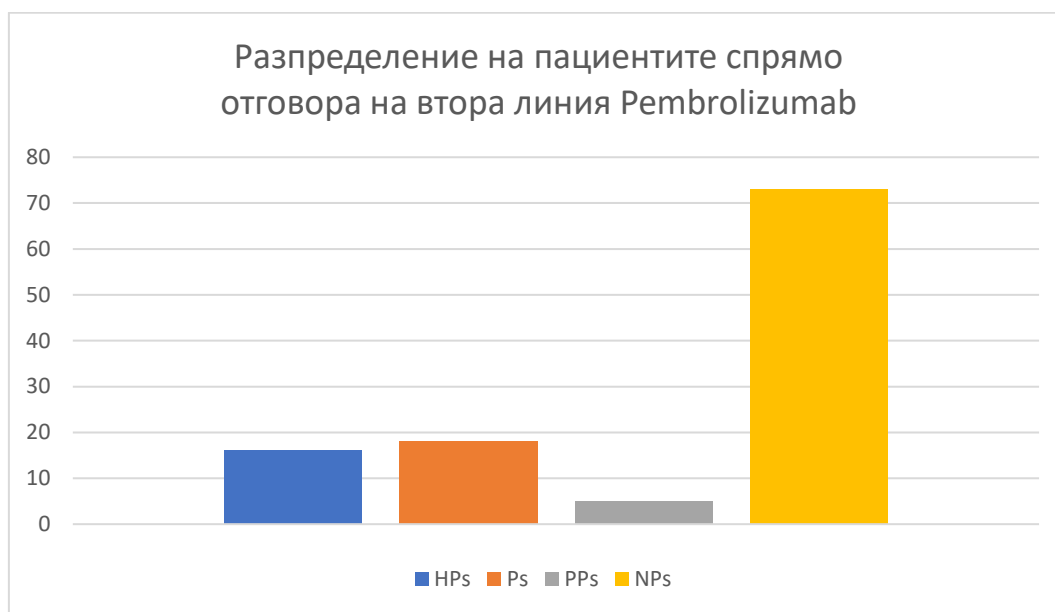
7. Разпределение на пациентите спрямо отговора на лечение с Pembrolizumab при първата преоценка.

Всички 112 пациента са прогресирали след първа линия платин-базирана ХТ. При всички е назначено втора линия имунотерапия с Pembrolizumab, като инфузията е започната поне 3 седмици след края на химиотерапевтичното лечение. Pembrolizumab е приложен първоначално в доза 2 мг/кг интравенозно за 60 минути през 21 дни, след което е преминато съгласно адаптацията на дозовия режим на световно ниво, на доза 200 мг и.в. на всеки 3 седмици.

Отговорът от провежданото лечение с Pembrolizumab е определен на базата на клиничното състояние и RECIST version 1.1 критериите на всеки 8-12 седмици или при клинично влошаване на пациентите. Пациентите на лечение с pembrolizumab са разпределени в четири групи:

непрогресиращи на фона на ИТ (non-progressors -NPs), прогресори (Ps), хиперпрогресори (hyperprogresors - HPs), прсевдопрогресори (pseudoprogresors – PPs).

Пациентите проявяващи се като хиперпрогресори (HPs) на първата преоценка са 16 (14.29%), прогресорите (Ps) са 18(16.07%), тези непрогресиращи (NPs) на фона на първия контролен скенер са 73 (65.18%), а псевдопрогресорите (PPs) са 5 (4.46%)(фиг.21). При пациентите с псевдопрогресия не е наблюдавано клинично влошаване и е продължено с лечението, като след 8 седмици е осъществена нова образна преоценка на болестта, като при трима е отчетено стабилно заболяване, а при двама частична ремисия. Поради малкия брой PPs са изключени от по-нататъшния статистически анализ.



Фиг.21. Разпределение на пациентите спрямо отговора на втора линия Pembrolizumab – HPs(n=16), Ps (n=18), PPs (n=5), NPs (n=73).

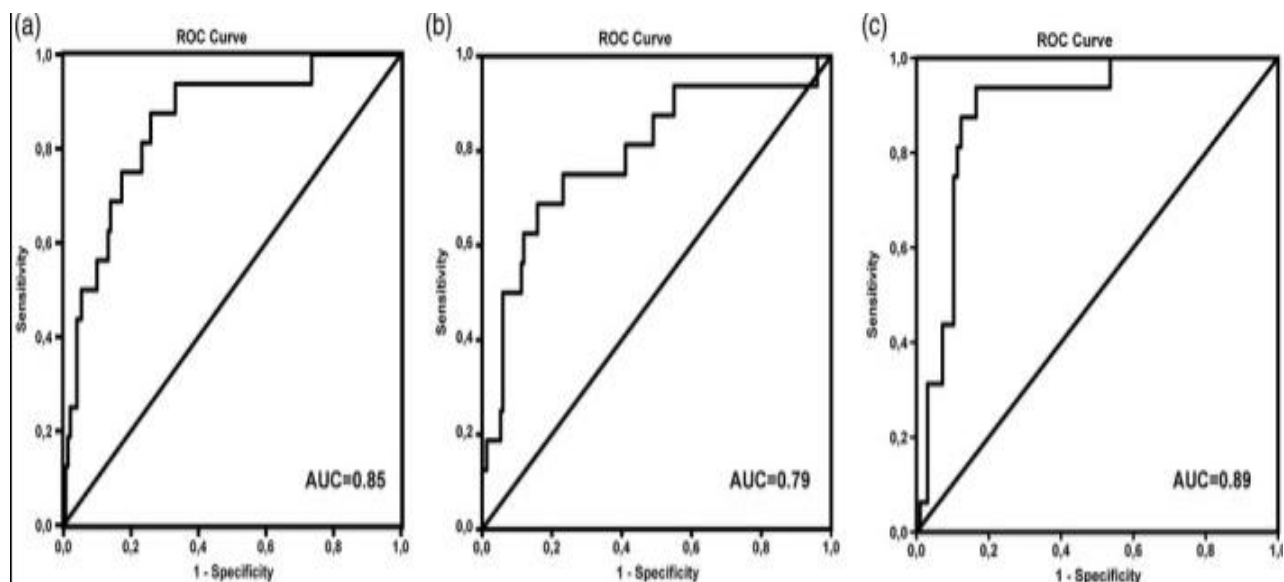
8. Връзка между саркопенията ($\Delta PMMA \geq 10$), хематологичните характеристики и резултатът от първия контролен КТ на фона на втора линия терапия с Pembrolizumab

Пациентите развиващи саркопения на фона на ХТ (N=34) и преминали на втора линия ИТ с Pembrolizumab след първия контролен КТ са разпределени в следните групи: HPs- 15 са хиперпрогресори, PPs - 4 са псевдопрогресори, Ps -7 са прогресори и NPs- 8 не са прогресирали на фона на лечението. Отчетена е статистическа значима връзка между наличието на саркопения и отговорът на първата КТ преоценка на болестта с p-value<0.0001 (табл. 19).

Табл.19 Разпределение на пациентите със и без саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) в зависимост от отговорът на първия контролен КТ на фона на II-а линия ИТ с Pembrolizumab

Саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$)	HPs	PPs	Ps	NPs	p-value
Не (N=78)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	11 (9.8%)	65 (58%)	<0.0001
Да (N=34)	15 (13.4%)	4 (3.6%)	7 (6.3%)	8 (7.1%)	

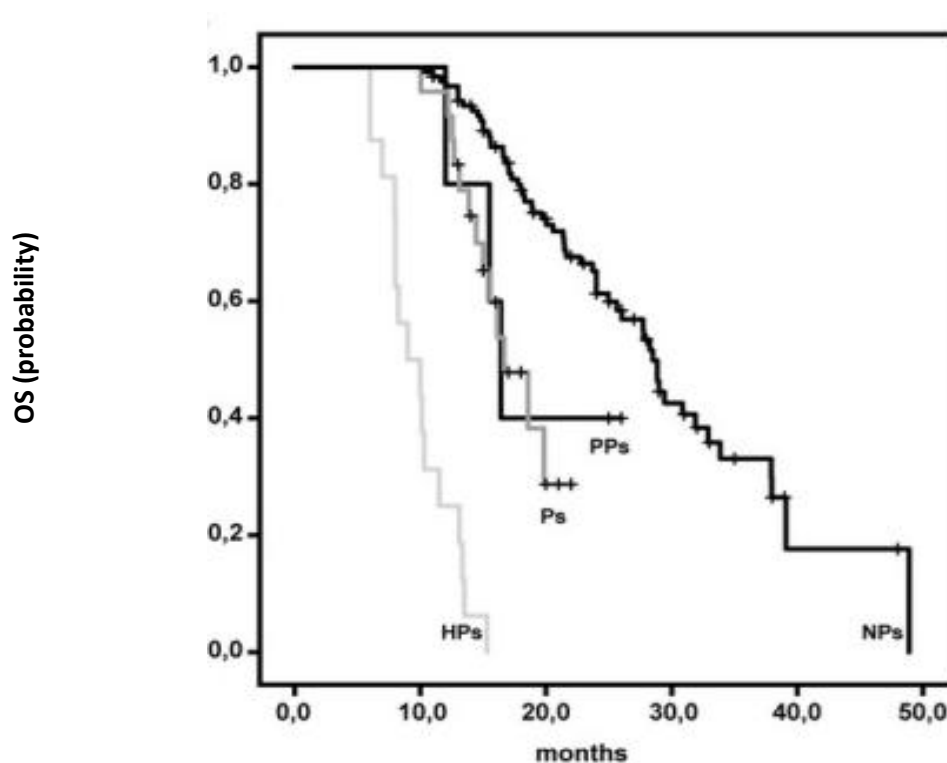
Анализът на данните чрез тестът на Kruskal-Wallis ANOVA показва значима разлика в $\Delta PMMA$ единствено между хиперпрогресорите и прогресорите (16.2 ± 4.8 vs 8.3 ± 8.1 ; $p=0.009$) и между непрогресорите и хиперпрогресорите (5.8 ± 13.8 vs 16.2 ± 4.8 ; $p < 0.0001$). ROC анализът показва, че при високи стойности на $\Delta PMMA$ може да се разграничат пациенти с или без хиперпрогресия с $AUC=0.89$ (95% CI, 0.82-0.96; $p < 0.0001$) при чувствителност от 93.8% и специфичност от 79.2% (фиг.22). След корекция на резултатите съгласно възраст, пол, PD-L1 експресия, брой метастатични сайтове, NLR, PLR, високите стойности на $\Delta PMMA$ са асоциирани с намалена вероятност пациентът да е с Ps спрямо това да е HPs (OR, 0.81; 95% CI, 0.65-0.99; $p=0.047$) и намалена възможност да бъде NPs спрямо това да е с HPs (OR, 0.76; 95% CI, 0.62-0.94; $p=0.012$).



Фиг.22 Графика на ROC анализа, използващ NLR, PLR и $\Delta PMMA$ за разграничаване на пациентите с и без HPs. Диагностичната акуратност на биомаркерите е определена чрез най-голямата площ под кривата AUC в ROC анализа. (a) NLR2 AUC = 0.85; (b) PLR2 AUC = 0.79; (c) $\Delta PMMA$ AUC = 0.89.

След като демонстрирахме доказателства от статистическата обработка на данните, че наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10$) може да се свърже с повишен риск от развитие на хиперпрогресия, то

трябва да подчертаем, че важноста на този резултат се имплементира в стратифицираните резултати по отношение на средната общата преживяемост (mOS). Отражено на кривите на Kaplan-Meier по-долу HPs (mOS=9.83 months; 95% CI 8.44-11.22) имат сигнификантно по-къса обща преживяемост спрямо PPs (mOS=19.18 months; 95% CI 14.13-24.22) (log-rank test p=0.001), Ps (mOS=17.32 months; 95% CI 15.67-18.98) (log-rank test p<0.001) и близо три пъти по-къса mOS спрямо NPs (29.79 months; 95% CI 26.87-32.71) (log-rank test p<0.001) (фиг.23).



Фиг.23. Криви на Kaplan-Meier за разпределяне на mOS спрямо отговорът на първата КТ преценка на фона на 2-ра линия лечение с Pembrolizumab.

9. Връзка между саркопенията (PMMA<10%) и наличието на клинична полза (CBR)

Наличието на клинична полза (clinical benefit rate - CBR) от провеждането на първата линия лечение с ХТ е определена като процента пациенти с наличен частичен отговор (PR-partial response) или стабилно заболяване (SD- stable disease) за поне 6 месеца от началото на терапията. Пациенти с пълен отговор не са наблюдавани в проследяваната група. CBR в изследваната популация се наблюдава при 61 пациента (54,5%). Разглеждайки пациентите според стойностите на Δ PMMA на такива със саркопения (Δ PMMA \geq 10%) и такива без (PMMA<10%), се наблюдава, че мнозинството (57, 93.4%) от пациентите с CBR са без саркопения. Докато от пациентите развиващи саркопения на фона на ХТ само при 4 се регистрира клинична полза от първата линия терапия. Така се оказва, че от групата пациенти без клинична полза мнозинството са със саркопения (30, 58.8%), докато останалите (21, 41.2%) са без саркопения. Следователно проведенения Chi squared

тест анализира данните и обективизира сигнификантната връзка ($p < 0.0001$) между наличието на CBR и $\Delta PMMA$ с (табл.20).

Приложеният за сравнителен анализ тест на Mann-Whitney U test между наличието на клинична полза и няколко характеристики, включващи възраст, $\Delta PMMA$, BMI и изходното тегло на пациентите, показва, че единствено $\Delta PMMA$ има статистически значима връзка ($p = 0.001$) със степента на клинична полза в сравнение с теглото, BMI и възрастта (табл.21).

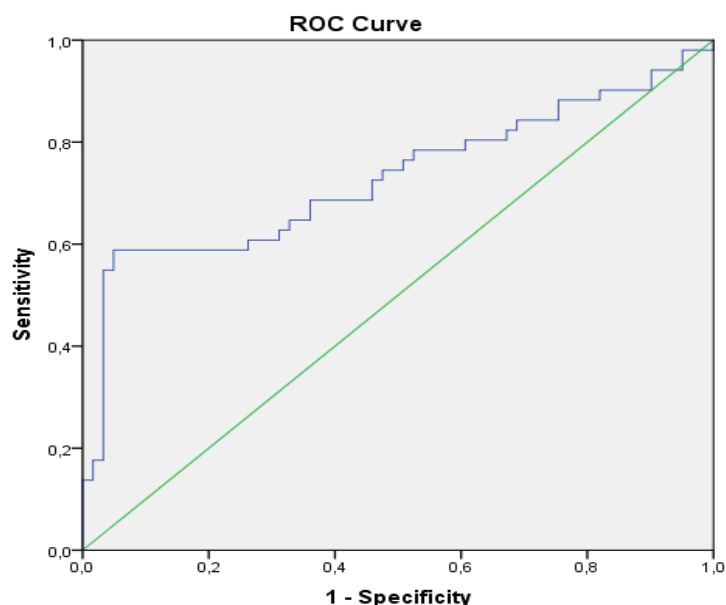
Табл.20 Връзка между наличието и липсата на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и проявата или липсата на клинична полза (CBR) ($p < 0.0001$).

Клинична полза, CBR (PR+SD)	Саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$)	Без саркопения ($\Delta PMMA < 10\%$)	p-value
Налична	4(6.6%)	57(93.4%)	<0.0001
Липсва	30(58.8%)	21(41.2%)	

Табл.21 Сравнение между възрастта, $\Delta PMMA$, BMI и теглото и наличието на клинична полза

Характеристики	Клинична полза, CBR (PR+SD)		p-value
	Налична	Липсва	
Възраст	59.3±7.4	62.8±8.4	0.23
BMI	1.8±0.1	1.8±0.1	0.602
Тегло	71.2±18.0	75.4±16.4	0.212
$\Delta PMMA$	4.3±7.5	9.3±9.7	0.001

При оптимални стойности на $\Delta PMMA$, този показател може да разграничи пациентите с и без CBR с чувствителност 72.5% и сензитивност 54.1% (AUC 0,729, 95%CI: 0,629-0,829, $p < 0,001$) (фиг.24).



Фиг.24 ROC анализ, разделящ болните според стойностите на Δ PMMA на такива с и без CBR . Диагностичната прецизност на Δ PMMA се определя чрез оценка на най-голямата площ под кривата (AUC 0,729, 95%CI: 0,629-0,829, $p < 0,001$).

10. Връзка между саркопенията (Δ PMMA \geq 10%) и свободната от прогресия преживяемост (PFS)

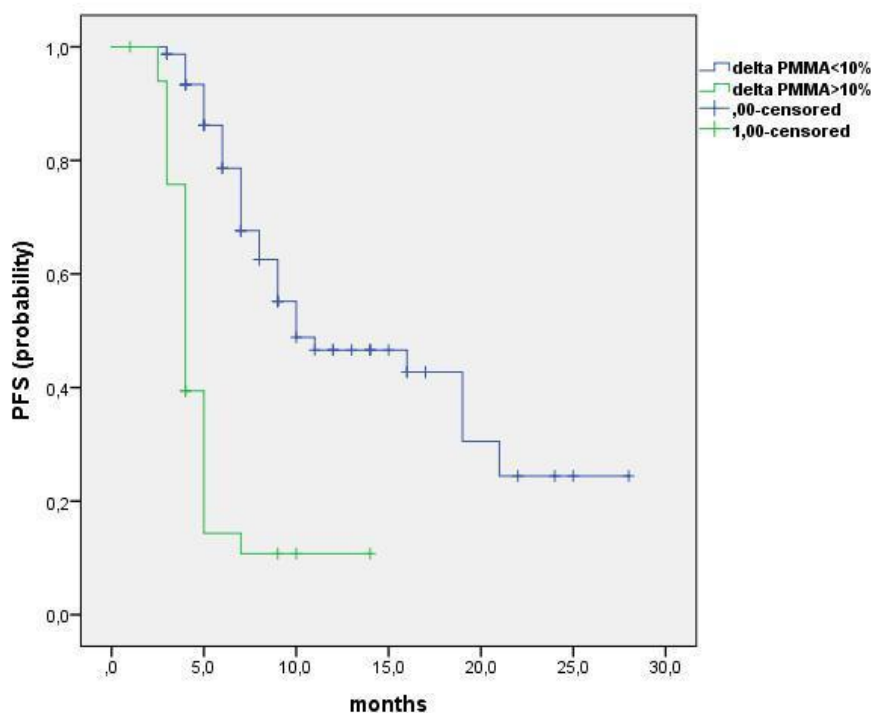
От обработените данни е установено, че свободната от прогресия преживяемост на фона на първа линия ХТ (mean PFS1) е 9.9. месеца \pm 4.85м. При пациентите със и без саркопения е изчислена mean PFS1 като е установена статистически значима връзка между намалената мускулна маса и по-бързата прогресия на фона на началното лечение с ХТ (95%, CI 3.47-6.92, $p < 0.0001$) (табл.22)

Табл.22 Връзка на свободната от прогресия преживяемост на фона на първа линия ХТ (PFS1) и наличието или не на саркопения (Δ PMMA \geq 10%) (95%, CI 3.47-6.92, $p < 0.0001$).

	Δ PMMA \geq 10%		<i>P- value</i>
	(със саркопения)		
	<i>Да</i>	<i>Не</i>	
<i>PFS1</i>	6.3 \pm 3.43	11.5 \pm 4.55	<0.0001
	(n=34)	(n=78)	

Вземайки цялата изследвана група пациенти, е изчислена свободната от прогресия преживяемост на втората линия терапия с Pembrolizumab, която е определена от датата на първата апликация на медикамента до датата на прогресия на болестта или смърт от каквато и да е причина (mean PFS2).

Средната свободна от прогресия преживяемост на фона на Pembrolizumab в цялата популация е 7.76мес.±5.29мес. В зависимост от наличието или липса на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) log-rank тестът демонстрира статистически значима връзка между наличието на саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) и mean PFS2 ($p < 0.0001$) като mean PFS2 при пациентите със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) е 5,2 months (95%, CI 4,0-6,3) докато при останалите пациенти без саркопения mean PFS2 е 14,8 months (95%, CI 12,2-17,4). Установеното статистически значимо отношение на саркопениеята ($\Delta PMMA \geq 10\%$) върху скъсяването на времето без прогресия е илюстрирано чрез кривите на Kaplan-Meier (Фиг.25).



Фиг.25. Kaplan-Meier криви на преживяемостта без прогресия (mean PFS) на втора линия терапия с Pembrolizumab при пациенти със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (mean PFS2=5,2 months (95%, CI 4,0-6,3) и без саркопения ($\Delta PMMA < 10\%$) (mean PFS2 =14,8 months (95%, CI 12,2-17,4), ($p < 0.0001$))

За да установим има ли други фактори, които оказват влияние върху стойностите на $\Delta PMMA$ и влиянието ѝ върху PFS на фона на втора линия терапия с Pembrolizumab, приложихме многофакторен Cox-регресионен анализ, изследващ влиянието на независимите променливи пол, възраст, PD-L1 статус, върху отношението на $\Delta PMMA$ към свободната от прогресия преживяемост. Оказа се, че стойността на $\Delta PMMA$ (HR 5,1, 95% CI 2.8-9.3, $p < 0.0001$) е независим рисков фактор за по-кратка свободна от прогресия преживяемост (табл.23).

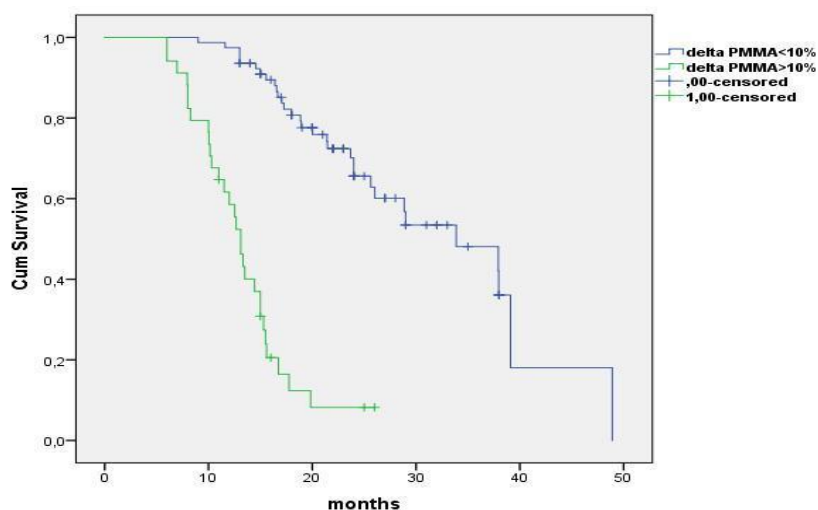
Табл.23 Многофакторен Cox regression анализ, предсказващ влиянието на ΔPMMA върху свободната от прогресия преживяемост (PFS)

Меркер	HR	95% CI	p- value
ΔPMMA ΔPMMA≥10%vs <10%	5.1	2.8-9.3	<0,0001
Пол Мъже vs жени	0.774	0.460-1.303	0.335
Възраст >65 vs <65	1.251	0.714-2.190	0.434
PD-L1 <50 vs >50	1.996	0.816-4.880	0.130

11. Връзка между саркопенията (ΔPMMA ≤10%) и общата преживяемост (OS)

Общата преживяемост на цялата група от 112 пациенти с НДКБД е 19.9±8.29мес. При мъжете и жените не се наблюдава съществена разлика в mean OS (мъже: 20±8.36мес., жени: 19.5±8.86мес.). Разпределяйки обаче пациентите в две групи според наличието или липса на саркопения (ΔPMMA ≤10%) се наблюдава сигнификантно по-къса средна обща преживяемост mean OS 13.5м (95%, CI 11.7-15.2) при пациентите със саркопения спрямо останалите пациенти без саркопения mean OS 31.8 months (95%, CI 27.6-35.8) (фиг.26).

За проследяваната популация е осъществен и многофакторен Cox-регресионен анализ сравняващ различни променливи фактори и връзката им с общата преживяемост. От всички проследени възраст, пол, хистология, PD-L1 статус, брой метастатични огнища и наличие на саркопения статистическия анализ определи, че единствено ΔPMMA ≥10 % (HR 10.5, 95% CI 5.07 – 21.72, p<0.001) и броят метастатични огнища (HR 0.50, 95% CI 0.28 – 0.88, p=0.018) са независими фактори, свързани с по-лоша прогноза (табл.24).



Фиг. 26. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост (mean OS) при пациенти със саркопения (Δ PMMA $\geq 10\%$), mean OS=13.5м (95%, CI 11.7-15.2) и без саркопения (Δ PMMA $<10\%$), mean OS=31.8м (95%, CI 27.6-35.8).

Табл. 24 Многофакторен Cox regression предсказващ общата преживяемост (mean OS) спрямо пол (жени vs мъже), брой метастатични огнища (≤ 2 vs >2), хистология (несквамозна vs сквамозна), възраст (≥ 65 год. vs <65 год.), Δ PMMA ($\geq 10\%$ vs $<10\%$), PD-L1 статус ($<50\%$ vs $\geq 50\%$)

	HR (95% CI)	p-value
Пол Жени vs мъже	0.89 (0.49-1.59)	0.703
Брой метастатични места ≤ 2 vs >2	0.50 (0.28-0.88)	0.018
Хистология Несквамозна vs сквамозна	0.76 (0.41-1.38)	0.372
Възраст ≥ 65 год. vs <65 год.	1.62 (0.88-3.0)	0.120
ΔPMMA $\geq 10\%$ vs $<10\%$	10.5 (5.07-21.72)	<0.001
PD-L1 статус ($<50\%$ vs $\geq 50\%$)	0.62(0.24-1.57)	0.316

5. Обсъждане

Според данните на GLOBOCAN от 2020 г карциномът на белия дроб остава основен проблем в онкологията като се нарежда на трето място по заболяемост от онкологични заболявания (29.2/100 000 души) и остава водеща причина за смъртност (22.9/100 000 души) сред населението на световно ниво. Въпреки напредъка, молекулярното профилиране и въвеждането в практиката на множество нови медикаменти заболяването все още остава предизвикателство. Имуноterapia революционализира лечението на НДКБК, но независимо от постиженията ефективността не е еднаква при всички пациенти. В ерата на персонализираната медицина, имайки възможност да предложим на пациентите с напреднал НДКБК голям набор от медикаменти – ХТ, различни таргетни медикаменти, имунотерапевтици, от основно значение е да подберем правилните медикаменти за подходящия пациент и адекватно да подредим последователността на приложението им. За целта са ни необходими достатъчно адекватни, лесни и евтини предиктивни и прогностични фактори при определяне на терапевтичния план.

В търсене на нови функционални предиктивни и прогностични маркери се спрехме на изследване на ефектът, който саркопенията оказва върху ефективността от лечението и общата преживяемост при НДКБК. Общата мускулатура, както споменахме в литературния обзор, варира в зависимост от няколко фактора, включително етническа принадлежност, възраст, пол и разпространение на затлъстяването, но все още няма единно приети граници за ниска мускулна маса (Bozzetti F, 2017). Мускулната маса започва да намалява около 40-годишна възраст със средна загуба от ~8% на десетилетие до 70-годишна възраст (Kitamura I, 2014) и след това намалява по-бързо със скорост от 25%-40% загуба на мускули на всеки 10 години (Goodpaster ВН, 2006). Тъй като повечето онкологични заболявания се появяват в зряла-възрастна възраст, се очаква и саркопенията да има високо разпространение в тази популация. Причините за поява на саркопения са разнородни – самото онкологично заболяване, провежданото специфично лечение, локорегионално увреждане, причинено от проведеното хирургично или лъчелечение, съпътстващи заболявания, недохранване, обездвижване (Chindapasirt J, 2015). Самата саркопения от друга страна е рисков фактор за повишен риск от поява на токсичност от провежданото системно лечение и намален противотуморен отговор (Bozzetti F, 2017).

Диагностика на саркопенията

Нарастването на изследванията, свързани със саркопенията при злокачествени заболявания до голяма степен е подхранвано и от широката наличност на КТ изображения, получени като част от рутинните изследвания в онкологията, и способността да се използват за множество ретроспективни проучвания, свързани с изследвания на телесния състав. Телесното тегло и индексът на телесна маса (ВМІ) са сред първите мерки, използвани за измерване на здравословния и хранителен статус при онкологичните пациенти и остават често използвани мерки в клиничната практика. Те обаче са неточни особено при по-възрастни пациенти и не могат да направят разлика

между разпределението на различните тъкани в организма (Shachar SS, 2016). Вече са налични както споменахме множество по-адекватни техники и методи, които могат да се използват за оценка на състава на тялото, вариращи от прости антропометрични измервания до по-усъвършенствани ЯМР техники, всеки от които имат свои предимства и недостатъците

Използване на КТ срезове на ниво L3 за оценка на саркопения

Предвид гореизложените факти в проучванията от последните години върху саркопенията при онкологичните пациенти се употребява най-често КТ методиката, но и тук има вариации в определените мускулни групи и съотношения, които се използват. Най-често се проследяват SMA (skeletal muscle area) – площта на m. psoas major на квадрата на височината или SMI (skeletal muscle index) на ниво L3 (Lin TY, 2022). SMI се изчислява като стойността, получена чрез разделяне на общата площ на всички скелетни мускули върху напречното сечение на тялото на прешлен L3, получено чрез СТ или MRI, на квадрата на височината. За наличие на саркопения се приемат стойности на SMI $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за жените и $<55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за мъже (Siegel RL, 2021). През 2019 година Nishioka et al публикува модел за изчисляване на саркопенията не като моментно състояние, а като динамичен показател, отчита промяната на мускулната площ във времето в хода на лечението на метастатичен НДКБК като отчита площта на m. psoas major (PMMA) към момента на диагнозата и преди провеждане на поредна линия ИТ. В нашето проучване решихме да използваме и проверим ефективността именно на динамичната оценка на площта на m. psoas major (ΔPMMA), като за налична саркопения сме възприели стойности предложени от Nishioka на $\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$ изчислено като съотношението на площта на m. psoas major преди ИТ и първата линия терапия. Площта на m. psoas major се определя на КТ срези на ниво на L3.

Изследване на връзката на саркопенията, определена като $\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$, с базисни характеристики на пациенти с метастатичен НДКБК

Изследванията на Nishioka et al бяха в основата на изграждане на нашето изследване, което цели да провери ефективността на динамичното проследяване на PMMA при пациенти с метастатичен НДКБК, прогресирали на първа линия ХТ, на които е предложена и проведена втора линия имунотерапия с checkpoint инхибиторът Pembrolizumab. Нашата група от 112 пациента надвишава три пъти бройката на пациентите, проследявани от Nishioka (N=38), въпреки че и ние наблюдаваме пациентите ретроспективно. Предимствата на нашето изследване включват по-строга дефинирана група пациенти - единствено такива, провеждали и прогресирали на първа линия ХТ в добро общо състояние (ECOG PS 0-1), докато в проучването на Nishioka et al са включени и пациенти, провеждали няколко линии терапия и такива с ECOG PS ≥ 2 (26% от проследените пациенти), характеристики които може да компрометират резултатите.

В нашето проучване 65% от пациентите са мъже и 35% жени, като мнозинството 97.3% са ECOG PS 1 и 2.7% са с ECOG PS 0. Съгласно гореспоменатия метод на динамично проследяване на промяната в площта на m. psoas major (ΔPMMA), установихме, че в нашата популация от 112

пациенти честотата на саркопенията е 30.4% (34 пациента). По отношение на възрастта и в нашето проучване се наблюдава очакваната свързаност на честотата на саркопенията и напредването на възрастта, като разделяйки пациентите над и под 65 год, се установява статистически значимо увеличаване на честотата на саркопенията при по-възрастното население (12.5% при пациенти <65 години vs 17.8% при пациенти ≥65 години, $p=0.0008$).

Отделно проведохме оценка на BMI и BSA по формулата на Schlich, съобразена с пола. Мнозинство от пациентите са с нормално (74%) или с наднормено тегло (24%) и едва около 2% със затлъстяване, като не се наблюдават пациенти с поднормено тегло и недохранване. Сред саркопеничните пациенти спрямо стойностите на BMI се наблюдава нормално тегло при 80% (27 пациента) и наднормено тегло при 20% (7 пациента). Наличието на саркопения при нашите пациенти няма статистическа връзка с BMI ($p=0.81$, 95%CI (-1.1117 -0.8717)) като в групата без саркопения mean BMI е 23.82, а в групата със саркопения mean BMI е 23.53. При оценката на BSA резултатът е сходен в групата без саркопения mBSA е 1.78m^2 и в групата без саркопения mBSA е 1.78m^2 ($p=0.57$, 95%CI (-0.0499 to 0.0899)). С тези резултати нашите наблюдения потвърждават невъзможността да се селектират пациенти с потенциална саркопения на базата на теглото, BMI и BSA.

Нашето проучване на саркопения сред пациентите с НДКБК показва, че наличието на саркопения няма разлика в зависимост от хистологичния подвид НДКБК. От общата проследявана популация 61 пациенти са с аденокарцином, като 20 (32.8%) от тях са със саркопения, и 51 пациенти с плоскоклетъчен карцином, като 14 (27.5%) от тях са саркопенични ($p=0.54$). Изследването ни доказва и липса на връзка на пола ($p=0.61$), броят метастатични сайтове ($p=0.74$), тютюнопушенето ($p=0.989$) и PD-L1 статуса ($p=0.056$) с честотата на саркопенията.

Загубата на мускулна тъкан има влияние върху преживяемостта според наличните до момента литературни данни. При пациентите с карцином на ректума, хранопровода, стомаха, бъбрек и черен дроб, наличието на саркопения е негативен прогностичен фактор (Bozzetti F, 2017, Shachar SS, 2016). Ако количеството на мускулната тъкан е запазено или се увеличи, се наблюдава и обратната зависимост – увеличаване на преживяемостта (Stene GB, 2015).

Взаимовръзките между саркопенията и хематологичните показатели при пациентите с НДКБК

Хематологичните показатели и по-специално левкоцити, неутрофили, лимфоцити, тромбоцити и техните производни, включително съотношение неутрофили към лимфоцити (NLR) и съотношение тромбоцити към лимфоцити (PLR) са прости и широко достъпни маркери за системно възпаление, свързано с множество болести като сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и злокачествени заболявания (Zhao W, 2021).

В зависимост от контекста, неутрофилите играят двойна роля в развитието на злокачествените заболявания. Те насърчават възпалението и разпространението на тумора и метастазите чрез

улесняване на имунната супресия, ангиогенезата, подвижността на раковите клетки и прехода от епител към мезенхим (Hedrick CC, 2022). Междувременно неутрофилите могат да ограничат растежа на тумора чрез различни механизми, като и да инхибират туморните метастази (Ren Y, 2024)

И така въпреки че комбинираният ефект от възпаление и недोхранване при пациенти с ракова саркопения остава не съвсем изяснен, е ясно, че системното възпаление и недохранването са свързани със саркопенията при злокачествени заболявания и имат негативен ефект върху резултата от специфичното лечение.

В нашето проучване също сме изследвали взаимовръзката между хематологичните показатели и по-специално NLR и PLR преди ХТ и преди ИТ, както и промяната в двата показателя Δ NLR и Δ PLR с наличието на саркопения. По отношение на NLR се наблюдава статистически значима разлика в стойностите при пациентите със и без саркопения както преди ХТ така и преди ИТ (NLR1(саркопения)=7.21±1.98; NLR1(без саркопения)=3.37±1.93, $p<0.001$; NLR2(саркопения)=7.99±3.14, NLR2(без саркопения)=3.63±2.39, $p<0.001$). Разделяйки обаче NLR над и под 5, позовавайки се на данните от наличните до момента проучвания, представени в литературния обзор (Gu XB, 2015 и др), от пациентите със саркопения 61% са със NLR $1\geq 5$, а 54% са с NLR $2\geq 5$. Допълнителния анализ показва и че бройката на пациентите с NLR ≥ 5 се запазва преди ХТ (45.54%) и преди ИТ (46.43%), което индиректно ни демонстрира невъзможността NLR да ни служи за ориентир за тласък на болестта. Подобни резултати се наблюдават и за PLR. И тук стойностите при пациентите със и без саркопения са със статистически значима разлика (PLR1(саркопения) 286.1±98.3, PLR1 (без саркопения) 174.6±90.7, $p<0.0001$); PLR2 (саркопения) 315.9±157.9, PLR (без саркопения) 168.7±93.8, $p<0.0001$). Тук разделянето на PLR е над и под средната за изследваната популация като също липсва разлика в пропорцията на пациентите при саркопеничните и несаркопеничните пациенти. Освен с по-високи стойности NLR и PLR, пациентите със саркопения се характеризират и с по-високи стойности и на Δ NLR и Δ PLR, които са доказват като статистически значими в нашето проучване.

След допълнителен статистически анализ нашето проучване доказва наличието на умерено силната положителна линейна връзка между NLR1 ($\rho=0.439$, $p<0.001$), NLR2 ($\rho=0.394$, $p<0.001$) и Δ PMMA, по-слаба статистически значима връзка между PLR1($\rho=0.329$, $p<0.001$), PLR2 ($\rho=0.306$, $p<0.001$) и Δ PMMA и слаба несигнификантна връзка между Δ NLR ($\rho=0.104$, $p=0.227$), Δ PLR ($\rho=0.092$, $p=0.336$) и Δ PMMA

При 12 (10.71%) от проследяваните 112 пациента се регистрира бърза прогресия, т.е още на първата КТ преоценка след 4 курса първа линия ХТ е наличен тласък на болестта. От тези 12 пациенти, които са започнали последваща линия с Pembrolizumab на първия контролен КТ, проведен 8-12 седмици след началото на втората линия ИТ всички са с NLR1 >5 . От тези 12 пациента 9 са със саркопения (Δ PMMA ≥ 10). Тази популация от бързи прогресори на фона на първа линия ХТ се характеризира и с по-висок риск за развитие на хиперпрогресия на фона на втора

линия Pembrolizumab. Такава е отчетена при 9 от 12-те пациента, т.е. 75% от бързите прогресори на 1-ва линия ХТ. Групата на пациентите развили хиперпрогресия след липса на отговор и на 1-ва линия ХТ демонстрира високи нива на системно възпаление и високи стойности на лабораторните показатели – 78% са с $NLR1 > 5$, 89% са с $NLR2 > 5$, 67% са с $PLR1 >$ средната стойност, 89% са с $PLR2 >$ средната стойност. Мнозинството от пациентите с хиперпрогресия на Pembrolizumab след бърза прогресия на 1-ва линия ХТ са и със саркопения (8 от 9 пациента).

Саркопенията като нов съвременен предиктор за ефекта от лечение с първа линия ХТ

Изучавайки саркопенията от друга гледна точка се установява връзка между намалената мускулна маса и повишения риск от странични ефекти, незадоволителния отговор към провежданата химиотерапия, като освен това в проведените проучвания саркопеничните пациенти имат тенденция по-рядко да получават и да завършват пълния обем от планираното мултидисциплинарно лечение особено в случаите с авансирал НДКБК (Collins JT, 2015).

Категорично пациентите с НДКБК, които получават комплексно лечение, имат по-добра прогноза и живеят по-дълго. Оценката и в ранните и в напредналите стадии включва физическото състояние на пациента, като онези с влошено общо състояние дори и в ранен стадии не успяват да се възползват от всички терапевтични възможности както е проучвано в проспективното изследване на Collins et al. Има много изследвания за негативното влияние върху общата преживяемост на влошеното общото състояние към момента на поставяне на диагнозата, като трябва да се има предвид и субективизма при оценката на общото състояние. От друга страна и много пациенти, около 33% по данни от някои автори (Collins JT, 2015), преценени за комплексно лечение не успяват да го започнат поради влошаване на физическото състояние.

Физическото състояние е силно свързано с поддържането на мускулната маса и невромускулната функция. При изследване на пациенти с НДКБК, вариациите в мускулната маса на единица телесна повърхност представляват до три пъти промени в обема на разпределение на химиотерапията, като по този начин допринасят за недостатъчно биоразпределение или предозирането ѝ (Prado CMM, 2008). Клиничните проблеми, които произтичат от това, са свързани с увеличаване на риска от дозо-лимитиращи токсични ефекти при саркопеничните пациенти, както е описвано вече при пациенти с хепатоцелуларен карцином, бъбречноклетъчен карцином и карцином на млечната жлеза (Mir O et al, Huillard O et al, Prado CMM et al).

Cortellini et al. са проследили ретроспективно 81 пациента с НДКБД в IV стадий, без активирации мутации (EGFR мутации, ALK транслокации) и с $PD-L1 < 50\%$, които са провеждали първа линия ХТ (платин-базиран дублет - 64 (79.1%) или монотерапия - 17 (20.9%). Комбинираните с платина режими включват: pemetrexed при 33 пациента (51.6%), gemcitabine при 18 (28.2%), paclitaxel/bevacizumab при 7 (10.9%), paclitaxel при 2 (3.1%), etoposide при 2 (3.1%) и vinorelbine при 2 пациента (3.1%). Монотерапия е провеждана с carboplatin при 8 пациента (47.1%), docetaxel при 6 (35.3%) и vinorelbine при 3 (17.6%) (205). Изследвани са базисната скелетна мускулна маса

(SMM) чрез измерване на скелетния мускулен индекс (SMI) заедно със скелетната мускулна образна плътност (SMD). Корелационни анализи са извършени между клиничния отговор и следните пациентски характеристики: базисна SMM (нисък/висок), базисна SMD (ниска/висока), ВМІ (поднормено/не поднормено), възраст ($<70/\geq 70$ години), пол (мъж/жена), ECOG PS ($0-1/\geq 2$), хистологичен подвид (плоскоклетъчен/непоскоклетъчен), брой метастатични огнища ($\leq 2/> 2$), ХТ режим (платин-базиран дублет/монотерапия). След среден период на проследяване от 34.8 месеца, средната свободна от прогресия преживяемост е 5.7 месеца (95% CI 4.7–7.1), а общата преживяемост 11.9 месеца (95% CI 9.6–13.4). При унивариантния анализ на PFS няма статистически значима разлика между пациентите с нисък и висок SMM или SMD. Подобна липса на статистически значима връзка се наблюдава и при PFS и пациентите с поднормено тегло и всички останали характеристики. Въпреки това мултивариантния анализ потвърждава ниската базисна SMM като независим предиктивен фактор за по-кратка PFS (HR 0.54, 95% CI 0.31–0.93; $P = 0.0278$), за разлика от SMD.

Не се наблюдава обаче статистически значима връзка при уни и мултивариантния анализ между скъсена обща преживяемост и ниските стойности на SMM и SMD. Сред изследваната популация от Cortellini et al. 67 пациенти (82.7%) са били включени в оценка на токсичността. От всички проследени параметри единствено базисната ниска SMM ($p = 0.0278$) и възрастта над 70 години ($p = 0.0221$) са потвърдени като сигнификантни предиктори на по-висок риск единствено за хематологично странични ефекти от всякаква степен.

Проучване на Nie et al. от 2021 г. изследва ефективността и повишения риск от странични ефекти при лечение с Afatinib при пациенти с EGFR мутирал НДКБК. Ретроспективно са обобщени данни на 35 пациента, лекувани с първа линия Afatinib по повод на метастатичен НДКБК. Площта на скелетната мускулатура (SMA) е изследвана на ниво L3 чрез КТ, като саркопенията е дефинирана като скелетен мускулен индекс ($SMI = SMA / височина^2$) $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за жените и $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за мъжете базирано на предишни критерии. Средната възраст на пациентите към момента на диагнозата е 65 години (39–84 год), като от изследваните общо 24 (68.6%) пациента са диагностицирани със саркопения. Най-честият страничен ефект наблюдаван при лечението с Afatinib е диария (94.3%), следван от обрив (77.1%) и паронихия (60%). Общо при 19 пациента е била необходима редукция на дозата (54.3%) Саркопеничните пациенти имат сигнификантно по-висок процент $\geq \text{II}$ степен диария (75.0 vs. 27.3%, $p = 0.011$) и свързана с токсичността редукция на дозата (75.0 vs. 9.1%, $p = 0.001$). Мултивариантният анализ показва, че саркопенията е независим рисков фактор за редукция на дозата на Afatinib (odds ratio [OR] 51.7, 95% confidence interval [CI]: 2.4–1081.3, $p = 0.01$). Средната свободна от прогресия преживяемост за пациентите на таргетна терапия е 12.0 месеца. Както редукцията на дозата и саркопенията обаче не повлияват ефекта от провежданото лечение, което води до заключение на авторите на проучването, че наличието на саркопения е предпоставка да се обсъжда започване на лечение с Afatinib при тези пациенти в намалени дози.

Резултатите от нашето проучване върху сходна с проследяваната от Cortellini et al група пациенти и свободната от прогресия преживяемост на първата линия ХТ показват, че саркопенията изчислена като ΔРММА води до статистически значимо намаляване на PFS (95%, CI 3.47-6.92, $p < 0.0001$) от 11.5мес при несаркопеничните пациенти на 6.3мес при саркопеничните пациенти. Още повече от бързите прогресори (N=12) на фона на първата линия ХТ, 75% са със саркопения. Нашите изследвания дори демонстрират наличието на саркопения като възможен предиктор за липса на клинична полза (CBR=CR+PR+SD) ($p < 0.001$). Мнозинството от пациентите, при които се наблюдава CBR са без саркопения (93.4%), а тези при които липсва преобладава наличието на саркопения (58.8%). Тук може да се обсъждат по-задълбочено и взаимовръзките между липсата на отговор от ХТ и процесите водещи до саркопения. Изследваната популация обаче е малка, за да се правят по-генерални изводи в тази посока, но със сигурност наличието на един такъв рисков фактор е показател, който е необходимо да се взема предвид още при изготвяне на началната терапевтична стратегия и съпътстващите симптоматични грижи за пациента.

Саркопенията като предиктивен фактор за отговор от имунотерапия при пациенти с НДКБК

Въздействието на саркопенията върху ефекта на имунотерапията може да се обясни по няколко начина. Хронично възпаление при онкологичните заболявания, което е и основен участник в каскадата на саркопенията (Snyder A, 2014), причинява имунна дисфункция включително Т-клетъчно изтощение, характеризиращо се със загуба на ефекторна функция, продължителна и висока експресия на множество инхибиторни рецептори и специфични транскрипционни пътища. В допълнение скелетните мускули синтезират цитокини и други протеини общо наричани миокини, осъществяващи автокринни, ендокринни и паракринни ефекти върху множество тъкани. С променената активност на тези цитокини в условията на саркопения, имунната система се насочва както към проява на проинфламаторни процеси и мускулен катаболизъм, така и към индуциране на имунно стареене (Nelke C, 2019).

През 2019 Cortellini et al. провеждат ретроспективно изследване на малка група пациенти с метастатичен НДКБК, провеждащи лечение с Nivolumab. Въпреки че няма статистически значима връзка се наблюдава разлика в PFS и OS между пациентите с ниска и висока скелетна мускулна маса, за сметка на тези без ниска SMM.

Систематичният анализ на Wang et al. от 2020 цели да събере наличните по темата проучвания и да установи връзката между клиничната ефективност на имунотерапията и наличието на саркопения. Събраните изпитвания показват, че наличието на саркопения преди лечението с имунотерапия сигнификантно увеличава риска от по-ниска обща преживяемост (HR 1.61; 95% CI 1.24-2.10) и по-кратко PFS (HR 1.98; 95% CI 1.32-2.97). Още повече развитието на саркопения или влошаването на съществуващата такава в хода на имунотерапията също е свързано с по-кратка OS и PFS. Предтерапевтичното наличие на саркопения (RR 0.70, 95% CI 0.56-0.86) и развитието/влошаването на саркопения (RR 0.62; 95% CI 0.40-0.96) в хода на лечението са свързани

с по-лош контрол на болестта. Като цяло наличието на саркопения има тенденция да повлиява негативно отговора от лечението, въпреки че няма статистически значима връзка (RR 0.54; 95% CI 0.19-1.53). От друга страна систематичният анализ не доказва наличието на категорична връзка между саркопенията и увеличаване на имунно-свързаните странични ефекти (RR 0.99; 95% CI 0.21-4.67).

Naik et al. 2021 изследват връзката между ниската мускулна маса и клиничната полза включително имунносвързаните странични ефекти при пациентите лекувани с имунни чекпойнт инхибитори. Ретроспективно са проследени 261 с метастатични солидни тумори, провеждащи имунотерапия. Ниската мускулна маса е дефинирана като $SMI < 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за жени и $< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ за мъже при $BMI < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ или $SMI < 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ при $BMI > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$. Мнозинството от пациентите (179 пациенти, 69%) включени в проучването са с метастатичен карцином на белия дроб. Честотата на ниската мускулна маса е 47%, като средната свободната от прогресия преживяемост при тези пациенти е 32.2 седмици и 24.3 седмици при пациентите без ниска мускулна маса (adjusted HR 0.80; 95% CI 0.60–1.055; $p = 0.11$). За пациентите с белодробен карцином средната PFS е съответно 24.0 седмици и 18.8 седмици за тези с ниска мускулна маса и без ниска мускулна маса (adjusted HR 0.70; 95% CI 0.50–0.98; $p = 0.04$), средната обща преживяемост е съответно 50.7 седмици и 41.1 седмици (adjusted HR 0.77; 95% CI 0.54–1.10, $p = 0.15$), имунно –свързаните странични ефекти настъпват при съответно 3.3% и 9.4% (adjusted OR, 0.69; 95% CI: 0.31–1.49; $p = 0.35$). С тези резултати проучването заключава, че липсва разлика в преживяемостта и безопасността в групите пациенти с ниска и висока мускулна маса, при които е осъществявано лечение с имунни чекпойнт инхибитори.

Даните от нашето проучване също доказват негативното влияние на саркопенията при лечението с имунотерапия, фокусирайки се единствено върху пациенти с белодробен карцином, лекувани с PD-1 инхибитора Pembrolizumab. Разликата в свободната от прогресия преживяемост (PFS2) на фона на II-ра линия Pembrolizumab е повече от 2 пъти при пациентите със саркопения ($\Delta PMMA \geq 10\%$) (5,2 мес vs 14,8 мес). При coh-регресияния анализ, саркопенията остава независим фактор (HR 5,1, 95% CI 2.8-9.3, $p < 0.0001$), който не се влияе от други променливи като възраст, пол, PD-L1 статус. Всичко това показва, че саркопенията е нов, надежден съвременен предиктивен биомаркер.

Саркопенията като прогностичен фактор при пациенти с НДКБК

Литературните данни по тази тема донякъде са противоречиви. Martin et al. съобщава, че ниският мускулен индекс и мускулната атрофия са независими прогностични фактори за преживяемост, но в този анализ се включват голяма серия от разнородни пациенти както с тумори на белия дроб така и с тумори на ГИТ. В мултивариантния анализ на малка серия от пациенти, Tsukioka et al. съобщават, че саркопенията няма предиктивна стойност по отношение на ранния рецидив след куративно хирургично лечение. Stene et al. установява средно намаление на мускулната маса от 1,4 кг през първите девет седмици на първа линия платин-базирана химиотерапия, но наличието на

изходната саркопения не е предиктивна по отношение на преживяемостта при мултивариантен анализ. Голямо норвежко проучване също показва, че мускулната маса, измерена чрез SMI, не е значим независим предиктор на OS (B S, 2016). За разлика от това, Kimura et al. съобщава, че изходните саркопенични пациенти, лекувани с химиотерапия, са имали значително по-къса OS от пациентите без саркопения. По същия начин Rossi et al. показва, че изходната саркопения е свързана с по-продължителна OS, дори и да не повлияе на отговора към лечението с гефитиниб, при пациенти с EGFR мутирал NSCLC (221).

Впоследствие прогностичната роля на саркопенията при различни пациенти вкл. такива с белодробен карцином е оценявана в малко на брой проучвания до момента, включващи малък брой хетерогенни групи пациенти, с локализирано и авансирало заболяване. В хода на провежданите изпитвания по темата пациентите са провеждали оперативно лечение, лъчетерапия, химиотерапия, таргетна терапия или комбинация от посочените методи, без да има оформени групи провеждали ИТ. Даните от ретроспективните и проспективните проучвания в рамките на мета-анализ проведен от Buentzel J са сходни, определяйки саркопенията като независим рисков фактор за повишена смъртност при пациентите с карцином на белия дроб.

Систематичен литературен преглед и мета-анализ на Deng et al., оценява прогностичната роля на саркопенията при пациенти с НДКБК, провеждали хирургично лечение. Общо 6 проучвания, включващи 1213 пациенти, от които 422 със саркопения и 791 без саркопения, са включени в анализа. Обработването на данните показва, че пациентите със саркопения са със сигнификантно по-ниска 5-годишна преживяемост в сравнение с тези без саркопения (RR 1.63; 95% CI 1.13, 2.33; $p=0.008$). Тази зависимост е дори по-изразена в по-ранните стадии на заболяването. Наличните данни доказват саркопенията като независим предиктор на скъсена обща преживяемост при пациенти с НДКБД, при които е извършено оперативно лечение NSCLC (HR 2.85; 95% CI 1.67, 4.86; $p < 0.001$). Поради ограничения размер на извадката няма достатъчно доказателства за значима разлика в 5-годишна свободна от заболяване преживяемост между двете групи (RR 1,14; 95% CI 0.59, 2.17; $p=0,70$). Въпреки това, в подгрупата пациенти с ранен стадий НДКБК, саркопенията се свързва със значително по-ниска честота на 5-годишната свободна от заболяване преживяемост (RR 1,59; 95% CI 1.01, 2.52, $p=0,046$).

Въпреки резултатите от мета-анализа на Deng et al. влиянието на саркопенията върху пациентите, провеждащи хирургично лечение, остава ненапълно изяснена. Някои от включените проучвания представят данни за повишен риск от постоперативни усложнения. Подобно на предишните проучвания, които също имат лимитирана бройка пациенти, този мета-анализ показва че влиянието на саркопенията върху свободната от заболяване преживяемост за всички стадии е статистически незначима, но за ранните стадии се наблюдава сигнификантно намаляване на преживяемостта без заболяване, което корелира с тренда посочен в предишни изпитвания за 5 годишната свободна от заболяване преживяемост (Tsukioka T, 2018). В едно от проучванията си Tsukioka et al се установява още, че саркопенията е независим предиктор на ранен рецидив след

оперативно лечение при N2 НДКБК. Тези открития водят до заключението за необходимост от детайлна преценка и проследяване на пациентите в ранен стадий насочени за оперативно лечение и включване на дейности за предоперативна корекция на саркопеничния статус и внимателно следоперативно проследяване на пациентите.

Предишни изследвания в областта доказват, че пациентите със саркопения имат по-високо неутрофил/лимфоцитно съотношение насочващо към релативна лимфоцитопения, което може да резултира в недостатъчен лимфоцитно-медиран имунен отговор срещу тумори (Bar-Ad V, 2017). Това резултира в нарушение на противотуморния отговор от страна на организма и води до лоша прогноза при тези пациенти. Още повече саркопенията има сигнификантна линейна връзка между възпалителните маркери като С-реактивен протеин, които имат роля в канцерогенезата и са проучвани като прогностични маркери при белодробния карцином (Kim EY, 2016). Разбира се в цитирания метаанализ се срещат доста недостатъци, сред които освен ретроспективния характер на проучванията, хетерогенната група пациенти и малкия брой, за които има данни за 5-годишната свободна от заболяване преживяемост, вариациите в дефиницията на саркопенията и методите на изследването ѝ (Deng HY, 2019).

Към горепосочените обзори и проучвания по темата нашето допринася с категорични данни от статистическия анализ за връзка между наличието на саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$) и общата преживяемост. Въпреки неголямата кохорта пациенти повече от маркантна е разликата в общата преживяемост в групите със и без саркопения ($\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$) като се наблюдава повече от два пъти по-къса средна обща преживяемост при наличието на намалена мускулна маса (mOS 13.5m vs 31.8m). Още повече проведения от нас многофакторен Cox-регресионен анализ сравняващ различни променливи фактори като възраст, пол, хистология, PD-L1 статус, брой метастатични огнища и наличие на саркопения и връзката им с общата преживяемост определи, че единствено $\Delta\text{PMMA} \geq 10\%$ (HR 10.5, 95% CI 5.07 – 21.72, $p < 0.001$) и броят метастатични огнища (HR 0.50, 95% CI 0.28 – 0.88, $p = 0.018$) са независими фактори за по-къса mOS. Всичко това показва, че саркопенията е нов, надежден съвременен прогностичен биомаркер.

Саркопенията като предиктор за риска от хиперпрогресия при лечение с имунотерапия

След революцията на ИТ в лечението на туморите на белия дроб и въвеждането и широкото им използване в рутинната практика през последното десетилетие станахме свидетели на нови модели и на туморен отговор, нетипични за таргетната терапия и ХТ. Специално парадоксалното ускорение на растежа на тумора, наричано хиперпрогресия (HP) е от специален интерес за науката поради негативния ефект върху общата преживяемост, който оказва (Li Y, 2023).

Saada-Bouzid и др. съобщават за първи път за HP при пациенти с авансирал плоскоклетъчен карцином на главата и шията през 2017 г. По-късно през 2018 Ferrara et al. предполагат, че HP се появява по-често при пациенти с напреднал с повече от две метастатични сайта по време на

терапия с PD-1/PD-L1 антитяло. Едно възможно обяснение е, че по-агресивните туморни фенотипове предполагат по-висок риск от НР.

Още в началото при описването на този модел на прогресия на болестта е установено, че при по-възрастните пациенти (≥ 65) НР се среща по-често по време на лечение с ИТ в сравнение с по-младите пациенти и имат по-лоша прогноза (Wang X, 2020). Много рандомизирани проучвания също съобщават за по-малка полза от ИТ при по-възрастни пациенти за разлика от по-млади пациенти, което потвърждава, че възрастта играе роля в ефективността от имунотерапията въпреки че механизмите, свързващи НР и напредналата възраст остават неизяснени.

Системен и метаанализ от 2024 на Kim et al. представя, че честотата на развитие на хиперпрогресия сред пациентите, лекувани с ИТ е 12,4% и се среща най-често при пациентите с авансирал карцином на стомаха, хепатоцелуларен карцином и НДКБК в сравнение с други първични локализации като например с бъбречноклетъчен карцином. Встрани от проблемите по отношение на единен и общоприет метод за диагностициране на НР, в последните години са актуални и непрекъснато да се разработват нови и чувствителни маркери, предсказващи положителни и отрицателни отговори на имунотерапия и клинични фактори, които идентифицират високорискови популации НДКБК с потенциален риск за НР след лечение с ИТ. Преди публикуване на данните от нашето проучване 2020 г има оскъдни проучвания по темата. Един от малцината проучвали темата Youjin Kim et al публикуват данни 2019 г за проследяване на 335 пациенти с авансирал НДКБК провеждали поредна линия с PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) и PD-L1 инхибитори (atezolizumab, durvalumab, avelumab). 135 пациента са били с прогресия при проследяването, като 48 са определени с хиперпрогресия. Проведени са уни- и мултивариантни анализи, които показват, че измежду множеството изследвани параметри единствено повишените стойности на NLR над 4 ($p=0,007$) и LDH над горна граница на нормата ($p=0,003$) имат статистически значима връзка с риска от НР. Останалите проучвани фактори като възраст, пол, ECOGPS, тютюнопушене, хистологичен вид, PD-L1 статус, EGFR-мутационен статус, предхождаща бройка терапии, брой лимфоцити нямат статистически значима връзка с риска от развитие на хиперпрогресия. В следващите няколко години са проведени още проучвания по темата като различните изследователи откриват връзка между ECOG > 1 , LDH, бройката на метастатичните сайтове > 2 , наличие на чернодробни метастази, размера и бройката на метастазите, PD-L1 $< 50\%$, бялата раса, възрастта, NLR над 3.3, ниските нива на хемоглобин 100 г/мл. Всички тези изпитвания са обобщени от Li et al 2023 в един мета анализ, като прави впечатление, че единствено нашето проучване изследва и доказва връзката на саркопенията с риска от НР.

В изследваната от нас популация 16 пациенти изявяват хиперпрогресия (НР) на фона на II-ра линия ИТ като 15 от тях са със саркопения, като е налична статистически значима връзка между двата показателя ($p < 0.0001$). За определяне на пациентите с НР са използвани RECIST 1.1. критериите (1. Време до неуспех от лечението < 3 месеца. 2. Увеличаване на сумата от диаметрите на

таргетните лезии с $\geq 50\%$ между базисния и контролния КТ. 3.Поява на поне 2 нови метастази в орган вече ангажиран от болестта на контролния КТ в сравнение с базисния. 4.Поява на метастази в нов, неангажиран до този момент орган на първия контролен КТ в сравнение с базисния. 5.Клинично влошаване на общото състояние/ECOGPS ≥ 2 в първите два месеца от лечението с имунотерапия. (Matos I, 2020)). Статистическият анализ, който проведохме доказва, че наличието на саркопения увеличава вероятността на първото образно изследване на фона на ИТ пациентът да се окаже с хиперпрогресия вместо с прогресия или с отговор от лечението. Саркопенията се оформи като маркер за хиперпрогресия (AUC=0.89) с доста висока чувствителност (93.8%) и специфичност (79.2%). Другите два маркера, които проследихме NLR(AUC=0.87) и PLR (AUC=0.79) също се доказаха като биомаркери за риск от хиперпрогресия. Нашите наблюдения от друга страна доказаха и негативното влияние на НР върху прогнозата на тези пациенти. Например НР имат mOS=9.83мес, докато псевдопрогресорите са с mOS=19.18м (log-rank test p=0.001), прогресорите с mOS=17.32м (log-rank test p<0.001), а непрогресорите са с над три пъти по-дълга mOS=29.79м (log-rank test p<0.001).

Така представените резултати от нашето проучване допълнително оформят саркопенията като ефективен биомаркер даващ дългосрочна прогноза по отношение отговора от лечение при пациентите провеждащи имунотерапия.

6. Изводи

1. Наличието на саркопения е нов, съвременен негативен прогностичен маркер свързан със скъсена обща преживяемост при пациенти с метастатичен белодробен карцином.
2. Измерването на саркопенията чрез проследяване динамиката на промяна на площта на m.psoas major на ниво L3 е лесен, спестяващ време параметър, който може да се въведе рутинно в клиничната практика.
3. Наличието на саркопения няма връзка с пола, ECOG PS, хистологичния подтип, тютюнопушането, броя на местата на метастазиране, теглото, BMI и телесната повърхност, но честотата ѝ се увеличава с възрастта (≥ 65 год.).
4. Наличието на саркопения е свързано с повишени стойности на класическите маркери на възпалението NLR, PLR и тяхната промяна в хода лечение (Δ NLR и Δ PLR), но липсва пряка зависимост с PD-L1 експресията .
5. Наличието на саркопения е състояние, наблюдаващо се често при пациенти, неотговарящи на първа линия ХТ, при които съществува голям риск от развитие на хиперпрогресия на фона на II-ра линия ИТ.
6. Наличието на саркопения е нов съвременен негативен предиктивен маркер за лечение с Pembrolizumab като монотерапия на II-ра линия при пациенти с метастатичен НДКБК, прогресирания на първа линия платин-базирана терапия, вкл е рисков фактор за развитие на хиперпрогресия в хода на терапията.

7. Приноси

1. Анализ на честотата на саркопенията като нов, съвременен прогностичен маркер при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб сред българската популация. Това е едно от първите мултицентрични проучвания сред онкологичната общност в страната.
2. Сред първите изследвания в световната литература, показващо потенциала на наличната саркопения като съвременен нов предиктор на повишен риск от хиперпрогресия на фона на лечение с имунотерапия.
3. Научната разработка е измежду първите в света, показваща негативната предиктивна роля на саркопенията като нов съвременен биомаркер при болни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, провеждащи специфично противотуморно лечение с имунотерапия.
4. Изложените данни доказват негативната прогностична роля на саркопенията при хора с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином
5. Чрез изследването демонстрираме, че измерването на саркопенията по гореописания метод е нов, лесен, достъпен, евтин и спестяващ време, притежаващ реален потенциал да се въведе рутинно в клиничната практика.
6. Установяването на саркопенични пациенти създава основа за откриване на онези от тях, които са в по-голям риск за скъсена свободна от прогресия и обща преживяемост. Това представя възможност за индивидуализирано лечение на саркопенията като симптоматичен подход за подобряване риска от негативния ефект на състоянието върху качеството на живот и преживяемостта на пациентите.

8. Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Petrova MP, Donev IS, Radanova MA, Eneva MI, Dimitrova EG, Valchev GN, Minchev VT, Taushanova MS, Boneva MV, Karanikolova TS, Gencheva RB, Zhbantov GA, Ivanova AI, Timcheva CV, P Pavlov B, **Megdanova VG**, Robev BS, Conev NV. Sarcopenia and high NLR are associated with the development of hyperprogressive disease after second-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer Clin Exp Immunol. 2020 Aug 5. doi: 10.1111/cei.13505.
2. **В. Мегданова-Чипева**, М. Петрова, М. Раданова, Н. Цонев, Г. Вълчев, М. Таушанова, Б. Робев, Л. Гочева, П. Троянова, Й. Попова, Й. Милушева, И. Донев Саркопенията като прогностичен и предиктивен фактор при пациенти с mNSCLC, получаващи втора линия имунотерапия с Pembrolizumab, сп Inspiro, 2023, ISSN1313-4329
3. **Мегданова-Чипева В**, Петрова М, Таушанова М, Димитрова Е, Атанасова М, Попова Й, Милушева Й, Василева К, Борисова В, Цветкова А, Троянова П, Донев И. Саркопения – видове, диагностика и значението ѝ в хода на лечението на пациентите с онкологични заболявания.,сп. БОНД, Национална научна периодика, 2024
4. **В. Мегданова-Чипева**, П.Троянова, Иван Щ. Донев, Кахексия, малнутриция и саркопения при хората с онкологични заболявания, сп. Здравна политика и мениджмънт,брой 4, 2024, ISSN1313-4981,

