

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

Клиника по медицинска онкология

Д-р Таня Любомирова Златанова

**МАРКЕРИ ЗА СИСТЕМНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И
ЕФЕКТИВНОСТ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА ПРИ
ПАЦИЕНТИ С МЕТАСТАТИЧЕН НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
РАК НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. д-р Желязко Илиев Арабаджиев, д.м

София, 2024 г.

Дисертационният труд съдържа 132 страници, онагледен е с 39 фигури, 60 таблици и 1 приложение. Библиографската справка включва 198 заглавия, всички от които са на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиника по Вътрешни болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Публичната защита ще се състои на 16.10.2024 г. от 13.00 часа в Аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, 9 етаж на заседание на Научното жури в състав:

Вътрешни членове на Научното жури:

1. Проф. д-р Милена Станева Станева, д.м.
2. Доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м.

Външни членове на Научното жури:

3. Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.
4. Доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова – Господинова, д.м.
5. Доц. д-р Свитлана Юриевна Бачурска, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ:

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	7
МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО	8
1. ЦЕЛ	8
2. ЗАДАЧИ.....	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	9
РЕЗУЛТАТИ.....	18
ОБСЪЖДАНЕ	69
ИЗВОДИ.....	81
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	83
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ	85

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица:

РБД – Рак на белите дробове
НДРБД – Недребноклетъчен рак на белите дробове
ДРБД – Дребноклетъчен рак на белите дробове
ПЕТ/КТ – Позитрон – емисионна томография/Компютърна томография
ВТЕБ - Венозна тромбоемболична болест
ВТЕ – Венозен тромбоемболизъм
ИТМ – Индекс на телесна маса
ПАВ - Полициклични ароматни въглеводороди
ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест
КАТ – Компютърна аксиална томография
ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс
ВАТС – Видео-асистирана торакоскопия
ФЕО1 – Форсиран експираторен обем за 1 минута
ДВТ - Дълбоката венозна тромбоза
БЕ - Белодробен емболизъм
СПЕКТ/КТ - Еднофотонна компютърна томография – компютърна томография
ПКК – Пълна кръвна картина

На латиница:

PCR – Полимеразна верижна реакция
ISH – In situ хибридизация
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
TNM – Tumor, Node, Metastasis
EGFR - epidermal growth factor receptor
ALK - anaplastic lymphoma kinase
PD-L1 - Programmed death-ligand 1
TPS - Tumour proportion score
HR – Hazard ratio
OS – Overall survival
PFS – Progression free survival
KS - Khorana score
SII - Systemic immune-inflammation index
UICC – Union for International Cancer Control
AJCC - American Joint Committee on Cancer
EBUS - Endobronchial ultrasound
EUS - Endoscopic ultrasound
VEGF - Vascular endothelial growth factor
TTF-1 - Thyroid transcription factor 1
NOS - Not otherwise specified
NGS - Next generation sequencing

PS - Performance status
ORR - Overall Response Rate
LDH – Lactat dehydrogenase
ECM – Extracellular matrix
NK – Natural killers
BICR – Blinded independent central review
RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
ALI - Advanced lung cancer inflammation index
CRP – C- reactive protein
WBC – White blood cells
ANC - Absolute neutrophil count
NLR - Neutrophil-to-lymphocyte ratio
dNLR - Derived NLR = ANC/(WBC - ANC)
PLR - Platelet-lymphocyte ratio
LMR – lymphocyte to monocyte ratio
LIPI - Lung immune prognostic index
EPSILoN - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), smoking, liver metastases, LDH, NLR
PNI – Prognostic nutritional index
mGPS – Modified Glasgow Prognostic score
SIPS – Scottish inflammatory Prognostic Score
LIPS-3 - Lung Immuno-oncology Prognostic Score - 3
DLCO - Diffusing capacity for carbon monoxide
DAMPs - damage associated molecular patterns
FDA - Food and Drug Administration
EMA – European Medicines Agency
ESMO - European Society for Medical Oncology
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
MHC - Major histocompatibility complex
CD - Cluster of differentiation
MDSC - Myeloid-derived suppressor cells
TMB - Tumour mutational burden
ASCO - American Society of Clinical Oncology
DOACs – Direct oral anticoagulants
RECIST - Response evaluation criteria in solid tumors
ESCAT - European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
DCR - Disease Control Rate

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на белите дробове (РБД) е на първо място по заболяемост и смъртност сред всички онкологични заболявания в световен мащаб. В зависимост от хистологията, биологията и терапевтичното поведение е прието РБД да се разделя на две основни групи: недребноклетъчен (НДРБД) и дребноклетъчен (ДРБД); преобладаващият брой случаи се причисляват към недребноклетъчния рак на белия дроб. Наличните данни показват, че тъй като заболяването е агресивно и се характеризира с бърз растеж и ранно метастазирание, повечето от пациентите се диагностицират в напреднал стадий и имат сравнително кратка преживяемост. Въпреки съществените напредък в лекарственото лечение на белодробния карцином в последните десетилетия, 5-годишната преживяемост при пациенти с авансирало и метастатично заболяване остава твърде ниска – под 5-10%, като съществуват вариации в различните региони на света.

Всичко това определя необходимостта от установяването на ясно дефинирани прогностични и предиктивни фактори с цел да бъде определено най-подходящото лечение при конкретния пациент. Първоначалното стратифициране на пациентите според прогнозата би помогнало за изработването на индивидуална стратегия за лечение, а идентифицирането на евтини и достъпни прогностични фактори би било полезно за клиничната практика.

През последните години бяха проучвани редица прогностични индекси и скорове, сред които се откриха Индексът за системно имунно възпаление (Systemic immune inflammation index, SII), Инфламаторният индекс при авансирал РБД (Advanced lung cancer inflammation index, ALI) и Корана скор (Khorana score, KS). За изброените индекси съществуват данни, че биха могли да се прилагат като прогностични биомаркери при пациенти с авансирал НДРБД, но съществуват и противоречия, поради което посочените индекси все още не са получили всеобщо валидиране. Утвърждаването на тези потенциални прогностични фактори изисква провеждане на допълнителни проспективни изследвания.

ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

- Авансираният и метастатичен НДРБД е социално значимо заболяване с неблагоприятна прогноза. Въпреки същественият напредък в лечението на това заболяване, то все още се асоциира с висока честота на тромбоемболични събития и висок процент смъртност.
- Повишаването на риска от възникване на тромбози се дължи както на самото онкологично заболяване, така и на прилаганите противотуморни терапии, включително имунни чекпойнт инхибитори. Доказана е ролята на системното възпаление по отношение на канцерогенезата и поддържането на активен туморен процес.
- Проучванията до момента маркери за системно възпаление под формата на индекси и скорове (SII и ALI), са изследвани предимно в сравнително малки ретроспективни проучвания, проведени в САЩ и Китай, и най-вече при пациенти, лекувани с химиотерапия или таргетна терапия, преди широкото навлизане на имунотерапията в терапевтичните алгоритми. Нито един от тях до момента не е широко валидиран като прогностичен маркер при пациенти с метастатичен НДРБД, лекувани с моноимунотерапия или химиоимунотерапия.
- KS е един от утвърдените маркери за определяне на риска от тромбози при онкологични пациенти. Съществуват ограничен брой данни в литературата относно ролята на KS като предиктор за ранна смърт при пациенти с аденокарцином на белите дробове, получаващи първа линия химиотерапия, както и негативната му прогностична роля по отношение на обща преживяемост при пациенти на лечение с имунотерапия при стойности на $KS \geq 3$. В световната литература не открихме публикации относно ролята на mKS като прогностичен фактор при пациенти с НДРБД на лечение с имунотерапия. Съществуват ограничен брой данни за предиктивната роля на SII по отношение възникването на тромбози при пациенти с РБД.

Предизвикателство в клиничната практика представляват:

- Необходимостта от валидиране на лесни за изчисление прогностични индекси и скорове, на базата на които лесно да бъдат идентифицирани пациенти с висок риск от тромбози и смърт, включително висок риск от смърт в първите 6 месеца от стартиране на системната терапия за авансирало заболяване.
- Оптимизиране на терапевтичните схеми (например приложение на комбинирана химиоимунотерапия, въпреки висока експресия на PD-L1 $\geq 50\%$), при идентифициране на пациенти с неблагоприятна прогноза.
- Определяне на групите онкологични пациенти с висок риск от тромбози с цел профилактично приложение на антикоагулант.

МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Цел

Целта на настоящия труд е да се установи прогностичния потенциал на Индекса за системно имунно възпаление (SII), Khorana score (KS), модифициран Khorana score (mKS) и Инфламаторен индекс при авансирал РБД (ALI) по отношение на терапевтичния отговор и преживяемостта в хода на проведена първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия, при пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белите дробове.

2. Задачи

За изпълнението на поставената цел са поставени следните задачи:

2.1 Да се изследват и анализират клиничните и лабораторни характеристики на пациентите с метастатичен НДРБД, лекувани с 1-ва линия имунотерапия или съчетана химиоимунотерапия.

2.2 Да се потърси корелация между индекса за системно имунно възпаление SII, Khorana score, ALI score и модифициран Khorana score

2.3 Да се определи прогностичния потенциал на индекса за системно имунно възпаление SII, Khorana score, ALI score и модифициран Khorana score, изследвани преди старта на лечението, по

отношение на туморен отговор, свободна от прогресия преживяемост и обща преживяемост при пациентите, провели моно-имуно-терапия, спрямо пациентите на комбинирана химиоимуно-терапия.

2.4 Да се проучи ролята на Khorana score, модифициран Khorana score и SII score като прогностични маркери за възникване на тромбози.

2.5 Да анализира честотата и вида на имуномедианите токсичности.

2.6. Да се потърси връзка между маркерите за системно възпаление (KS, mKS, SII и ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с метастатичен НДРБД.

3. Материали и методи

3.1 Техническа единица на изследването

„Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД : Клиника по медицинска онкология

3.2 Наблюдаван контингент

Проведено е обсервационно амбиспективно проучване : ретроспективно за периода 12.05.2017г - 12.05.2023г, и проспективно за периода 01.07.2022г - 12.05.2023. Включени са пациенти, които отговарят на включващите критерии и нямат изключващи критерии, лекувани от 12.05.2017 до 12.05.2023 в Клиника по медицинска онкология на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Пациентите са разпределени в две групи: Група за ретроспективно наблюдение (*ретроспективна група - РГ*) и Група за проспективно наблюдение (*проспективна група- ПГ*). В групата за ретроспективно наблюдение са включени пациенти, започнали първа линия имуно-терапия или химиоимуно-терапия след 12.05.2017г, проследени до 12.05.2023г. В групата за проспективно наблюдение са включени пациенти, започнали първа линия имуно-терапия или химиоимуно-терапия след 01.07.2022г, проследявани до 12.05.2023.

3.3. Включващи и изключващи критерии

Включващи критерии:

- Пациенти с хистологично верифициран недребноклетъчен рак на белите дробове в стадий IV

- Възраст над 18 години
- Проведен минимум 1 цикъл от 1-ва линия имунотерапия или съчетана химиоимунотерапия за стадий IV НДРБД
- ECOG PS пърформанс статус ≤ 2
- Липса на предходно противотуморно лечение за метастатичен стадий
- Изследвани показатели в деня на провеждане на 1-ви курс системна терапия: лабораторни показатели: ПКК (левкоцити, неутрофили, лимфоцити, хемоглобин, тромбоцити), изчислен ИТМ

При пациентите, включени след 1 юли 2022г (проспективна група), допълнително са изследвани серумен албумин и D- димер.

Изключващи критерии:

- Пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове в стадий I – III
- Пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове в стадий IV, лекувани с 1-ва линия химиотерапия, таргетна терапия или химиобиотерапия с бевацизумаб
- ECOG PS пърформанс статус > 2
- Пациенти, които не са получавали никаква системна терапия за онкологично заболяване в стадий IV, а само най-добри поддържащи грижи
- Пациенти с хронични възпалителни заболявания
- Пациенти с контраиндикации за приложение на имунотерапия

Пациенти с наличие на EGFR мутации, които първоначално са лекувани с таргетна терапия за заболяване в стадий III, също са включени в анализа, като проследяването им е започнало от момента на диагностициране на метастатичен стадий и започване на лечение с 1-ва линия съчетана химиоимунотерапия.

В анализа са включени и пациенти, които в миналото са били лекувани за ранен рак на белите дробове. Тяхното проследяване започва след диагностициране на метастатичен стадий и стартиране на лечение с първа линия имунотерапия или съчетана химиоимунотерапия за заболяване в стадий IV.

3.4 Параметри за изследване и проследяване, определени предварително и обработени ретроспективно.

Използвани са следните методи:

- Анамнеза, вкл. демографски данни: възраст, пол (мъж/жена), данни относно тютюнопушенето(настоящ или бивш пушач, непушач), наличие на съпътстващи заболявания, редовен прием и вид на антиагрегант/антикоагулант преди започване на системното противотуморно лечение; преживяна Ковид-19 инфекция (да/не)
- Клиничен преглед (Пърформанс статус според скалата на ЕКОГ преди старта на терапията, оценено като 0, 1 или 2; Изчислен ИТМ (ВМІ) преди започване на системната терапия($\text{ВМІ} = \text{kg}/\text{m}^2$, където kg е теглото на пациента в килограми, а m^2 е височината в квадратни метри)
- Образна диагностика: компютърна аксиална томография (КАТ), ядрено-магнитен резонанс(ЯМР), Позитрон – емисионна томография/Компютърна томография (ПЕТ/КТ), конвенционална рентгенография на белите дробове, Еднофотонна компютърна томография – компютърна томография(СПЕКТ/КТ) в хода на провежданата терапия
- Регистриране на ВТЕ или БЕ по време на системната терапия за онкологичното заболяване

Информация за онкологичното заболяване и проведеното лечение:

- Стадиране на тумора според TNM класификацията
- Хистологичен вариант/ аденокарцином, плоскоклетъчен карцином, едроклетъчен карцином или НДРБД NOS/
- Заболяване, ограничено в гръдния кош или наличие на далечни метастази
- Наличие на драйвър мутация /EGFR, ALK/
- Експресия на PD-L1 в процент
- Кръвни показатели преди започване на системната терапия(преди първата инфузия)/левкоцити, тромбоцити, хемоглобин, неутрофили, лимфоцити, съотношение неутрофили/лимфоцити

- Изчисляване на Khorana score (KS) и Systemic inflammation index (SII) преди започване на системната терапия(преди първата инфузия)
- Проведено лъчелечение в областта на белите дробове/да/не/
- Вид на проведената 1-ва линия имунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия /пембролизумаб монотерапия, атезолизумаб монотерапия, карбоплатин/паклитаксел/пембролизумаб, карбоплатин/пеметрексед/пембролизумаб, карбоплатин/паклитаксел/атезолизумаб/бевацизумаб, карбоплатин/наб-паклитаксел/атезолизумаб/, карбоплатин/паклитаксел/ниволумаб/ипилилумаб
- Провеждане на поддържаща терапия
- Дата на поставяне на диагнозата, дефинирана като дата на добиване на хистологичен материал (за пациенти с де ново метастатично заболяване) или дата на диагностициране на метастатично заболяване(за пациенти, лекувани инициално за ранен рак на белите дробове)
- Дата на започване и завършване на 1-ва линия моноимунотерапия или комбинирана имунотерапия(дата на първи и последен цикъл от посочената схема)
- Дата на регистрирана прогресия след 1-ва линия моноимунотерапия или комбинирана имунотерапия – посредством образен метод
- Оценка на отговора към терапията според RECIST 1.1
- Проведено лечение за НДРБД в ранен стадий/да/не/
- Наличие и вид на имуномедирана токсичност
- Преживяемост без прогресия на болестта
- Обща преживяемост

3.5 Специфични методи на изследването:

Ретроспективна група: проучени са SII и KS.

Проспективна група: проучени са SII, KS, ALI и mKS.

1.Начин на калкулиране на Khorana score (KS): формира се като сума от 5 предиктивни показатели: първична локализация на тумора (за пациентите с рак на белите дробове според методологи-

ята на KS се получава 1 точка); брой на тромбоцитите преди старт на химиотерапията - $\geq 350 \times 10^9/L$ – 1 точка, нива на хемоглобин преди старт на химиотерапията $< 100 \text{ g/L}$ - 1 точка, стойности на левкоцитите преди старта на химиотерапията $> 11 \times 10^9/L$ – 1 точка, ИТМ (Индекс на телесна маса) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ - 1 точка

Начин на калкулиране на Khorana score:

Състояние	Скор
Вид онкологично заболяване(РБД)	+1
Тромбоцити $\geq 350 \times 10^9/L$	+1
Нива на хемоглобин преди старт на химиотерапията $< 100 \text{ g/L}$	+1
Левкоцити преди старта на химиотерапията $> 11 \times 10^9/L$	+1
ИТМ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	+1

Пациентите са разпределени в три категории, според риска от възникване на венозен тромбоемболизъм : пациенти с висок риск: KS ≥ 3 , интермедиерен риск: KS: 1-2, нисък риск: KS = 0 [87] .

2. Начин на калкулиране на Systemic immune-inflammation index (SII):
 $SII = \text{брой тромбоцити} \times \text{брой неутрофили} / \text{брой лимфоцити}$

3. Начин на калкулиране на ALI скор (само в проспективната група):
 $ALI = \text{ИТМ kg/m}^2 \times \text{серумен албумин g/dl} / \text{съотношение неутрофили към лимфоцити (NLR)}$ [78].

Пациентите са включени в две групи според стойностите на ALI score: ALI < 18 (висока степен на възпаление) и ALI ≥ 18 (ниска степен на възпаление).

4. Начин на калкулиране на Модифициран Khorana score (mKS) (само в проспективната група):

Състояние	Скор
Вид онкологично заболяване(РБД)	+1
Тромбоцити $\geq 350 \times 10^9/L$	+1
Нива на хемоглобин преди старт на химиотерапията $< 100 \text{ g/L}$	+1
Левкоцити преди старта на химиотерапията $> 11 \times 10^9/L$	+1
ИТМ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	+1
D- димер (mg/L) \geq горна граница на нормата	+1

3.6 Лечение и проследяване на болните и оценка на терапевтичния отговор

Изборът на системна терапия е осъществен след решение на Клинична онкологична комисия по химиотерапия, в съответствие с утвърдените стандарти на ESMO и ФТР по Медицинска онкология.

Оценката на нежеланите лекарствени реакции е осъществена според Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. Всички пациенти са получили моноимунотерапия или съчетана химиоимунотерапия, а някои от пациентите са получили и палиативно лъчелечение.

При пациенти с висока експресия на PD-L1 ($\geq 50\%$) като 1-ва линия на терапия са прилагани пембролизумаб или атезолизумаб – моноимунотерапия, но при част от пациентите са приложени схеми с комбинирана химиоимунотерапия, според индивидуалните характеристики на тумора и пациента и по преценка на Клиничната онкологична комисия по химиотерапия. Пациенти с PD-L1 $< 50\%$ са получили комбинирана химиоимунотерапия.

За целите на проучването, пациентите в ретроспективната и в проспективната група са разделени на две подгрупи – пациенти, получаващи моноимунотерапия, и пациенти, получаващи комбинара химиоимунотерапия като първа линия на лечение.

Пациентите в РГ с висока експресия на PD-L1 ($\geq 50\%$) са получавали пембролизумаб като монотерапия, или комбинирана химиоимунотерапия – когато това е било необходимо по клинична преценка (най-вече при пациенти с голям туморен товар и необходимост от бързо повлияване на симптоматиката). Пациентите с нулева или интермедиерна експресия на PD-L1 (0% или 1-49%) са получавали комбинирана химиоимунотерапия по схема:

- карбоплатин/паклитаксел/пембролизумаб,
- карбоплатин/пеметрексед/пембролизумаб,
- карбоплатин/паклитаксел/атезолизумаб/бевацизумаб,
- карбоплатин/наб-паклитаксел/атезолизумаб

Пациентите в ПГ с висока експресия на PD-L1 ($\geq 50\%$) са получавали пембролизумаб или атезолизумаб като монотерапия, или комбинирана химиоимунотерапия – когато това е било необходимо по клинична преценка. Пациентите с нулева или интермедиер-

на експресия на PD-L1(0% или 1-49%) са получавали комбинирана химиоимунотерапия по схема:

- карбоплатин/паклитаксел/пембролизумаб,
- карбоплатин/пеметрексед/пембролизумаб,
- карбоплатин/паклитаксел/атезолизумаб/бевацизумаб,
- карбоплатин/наб-паклитаксел/атезолизумаб
- карбоплатин/паклитаксел/ниволумаб/ипилимумаб

В хода на системната терапия са определени следните показатели:

- терапевтичен отговор към лечение,
- преживяемост без прогресия (PFS),
- обща преживяемост (OS), където това може да бъде определено.

След проведени 2 до 6 курса от първа линия системна терапия, или при клинични показания, е проведено контролно образно изследване. Основният метод за отчитане на терапевтичния отговор е КАТ на гръден кош и корем с контрастна материя. Приложени са и други образни методи, като ЯМР на ЦНС, ПЕТ/КТ и СПЕКТ/КТ, когато това е било необходимо.

Ефектът от проведеното лечение е установен според критериите на RECIST 1.1. Направен е сравнителен анализ между предходно и настоящо образно изследване, въз основа на което се определя отговора към терапия: пълен отговор (CR), частичен отговор (PR) или стабилна болест (SD)(Таблица 1).

Таблица 1. Определяне на туморния отговор според критериите на RECIST 1.1

Отговор към лечение	Определение
Пълен отговор (Complete response, CR)	Изчезване на всички таргетни лезии (при наличие на патологично увеличени ЛВ, техният размер по късата ос трябва да е <10 мм)
Частичен отговор (Partial response, PR)	Поне 30% редукция в сумата от диаметрите на таргетните лезии, сравнението се прави със сумата от диаметрите при първото изследване

Стабилно заболяване (Stable disease, SD)	Недостатъчна редукция на сумата от диаметрите на таргетните лезии за определяне на PR и недостатъчно нарастване на същата за определяне като PD
Прогресия на заболяването (Progressive disease, PD)	Нарастване на сумата от диаметрите на таргетните лезии $\geq 20\%$ спрямо надира и нарастване с минимум 5 мм над него. Появата на нова лезия също се отчита като прогресия.

При пациентите с установена прогресия на заболяването в хода на първа линия терапия, поддържащо лечение или активно наблюдение, се преценява възможността за 2-ра линия на лечение. При регистриране на пълен или частичен отговор или стабилно заболяване, пациентът продължава лечението с поддържаща имунотерапия или химиоимунотерапия, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Тъй като при провеждане на лечение с имунотерапия съществува феноменът псевдопрогресия, като дата на прогресия на заболяването се възприе недвусмислената прогресия на заболяването, което най-често корелира и с клинично влошаване на пациента. Времето на преживяемост без прогресия (PFS) е дефинирано като времето от започване на лечение до времето на регистриране на прогресия на болестта чрез образните методики, (при пациентите, които са прогресирали), или до датата на последна визита, за пациентите, при които не е регистрирана прогресия, или до датата на смъртта (за пациентите, които са починали). Общата преживяемост (OS) е дефинирана като времето от датата на поставяне на диагнозата в метастатичен стадий, до датата на смъртта - за починалите, или датата на затваряне на данните за тези, които не са починали (12.05.2023г.).

3.7. Статистически методи

Данните на изследваните пациенти са обработени със специализирания статистически пакет IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 22.

3.7.1. Методи от описателната статистика

- Категорийните променливи са представени като абсолютни честоти (брой) и относителни честоти (%) на отделните категории.
- Количествените променливи са представени с подходящи средни величини и показател за разсейване, в зависимост от формата на разпределението им.
- При нормално (гаусово) разпределение са представени като средна аритметична и стандартно отклонение.
- При негаусово разпределение променливи те са представени като медиана и интерквартилен размах (25-ти и 75-ти персенти).

3.7.2. Методи от аналитичната статистика

- За оценка на формата на разпределението са използвани тестовете на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк.
- За търсене на връзки между категорийни променливи е прилаган хи квадрат анализ (екзактен тест на Фишер, когато е приложим).
- Връзки между количествени променливи с негаусово разпределение са оценявани с корелационен коефициент на Спирман.
- Средни на две групи са сравнявани с t-тест за независими извадки или тест на Ман-Уитни, в зависимост от формата на разпределението на променливите.
- Средна и медианна преживяемост (продължителност на бинарни събития) са определяни по метода на Каплан-Майер.
- Фактори, влияещи на бинарни събития във времето са оценявани с Лог-ранк тест и регресионен анализ на Кокс.
- Значимостта на фактори за бинарни събития е оценявана с бинарен логистичен регресионен анализ.
- Прагови стойности (cut-off) на количествени променливи са определяни с ROC – криви.
- Резултатите от всички анализи са приети за значими при стойности на $p < 0,05$

РЕЗУЛТАТИ

1. Клинични и лабораторни характеристики на изследваните лица

За периода от 12.05.2017 до 12.05.2023 са включени общо 188 лица (ретроспективна група – 135 лица, проспективна група – 53 лица).

В *ретроспективната група (РГ)* са включени 135 лица с недребноклетъчен рак на белите дробове в стадий IV. Средната възраст на пациентите е 63,8 години, най-младият пациент е на 35 години, а най-възрастният – на 80 години. Медианата на възрастта е 65 години (Таблица 2).

Таблица 2. Медиана на възрастта при установяване на диагнозата, РГ

Показател	Медиана	Персентил 25	Персентил 75	p
Възраст при установяване на диагнозата, години, ретроспективна група	65	59	70	0,071

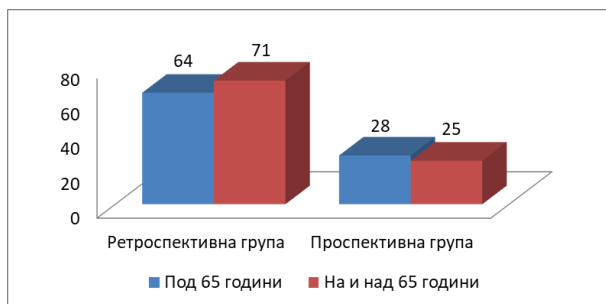
Прспективната група (ПГ) включва 53 пациенти с НДРБД в стадий IV, тяхната средна възраст е 63,1 години, най младият пациент е на 41 години, а най-възрастният – на 78 години. Медианата на възрастта е 64 години (Таблица 3).

Таблица 3. Медиана на възрастта при установяване на диагнозата, ПГ, при пациенти, получили моноимунотерапия и при пациенти на комбинирана химиоимунотерапия.

Показател	Моноимунотерапия			Комбинирана химиоимунотерапия			p
	Медиана	Персентил 25	Персентил 75	Медиана	Персентил 25	Персентил 75	
Възраст	64	61	69	64	59	71	0,585

В РГ преобладаващият брой пациенти (n=71) са на възраст на и над 65 години, а пациентите под 65-годишна възраст са били 64 (Фигура 1).

В ПГ преобладаващият брой пациенти (n=28) са били под 65-годишна възраст, а 25 пациенти са били на възраст на или над 65 години (Фигура 1).



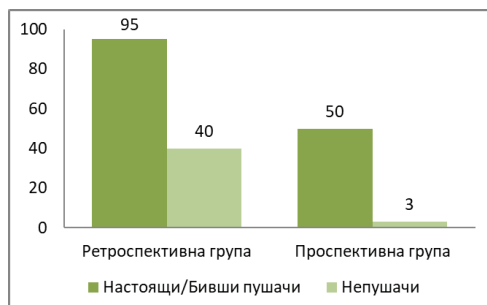
Фигура 1. Възраст при диагнозата (под и над 65 години), брой пациенти, РГ и ПГ

И в двете групи преобладава мъжкия пол: в РГ 106 пациенти са мъже, жените са 29 пациенти. В ПГ също повечето пациенти са мъже – 30 пациенти, жени 23 (Фигура 2).



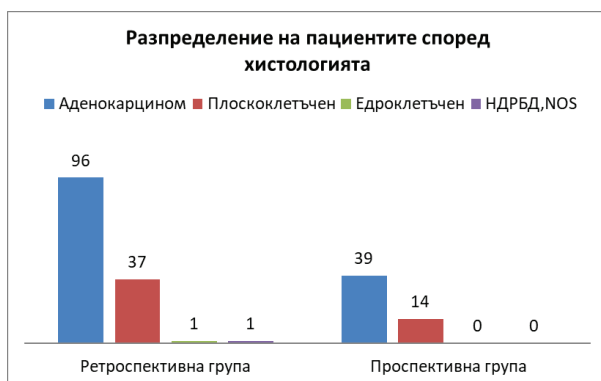
Фигура 2. Разпределение на пациентите по пол (РГ и ПГ)

В РГ повечето от пациентите са били настоящи пушачи или бивши пушачи (n=95), а 40 пациенти са били непушачи. В ПГ също повечето от пациентите са били настоящи пушачи или бивши пушачи (n=50), а само трима пациенти са били непушачи (Фигура 3).



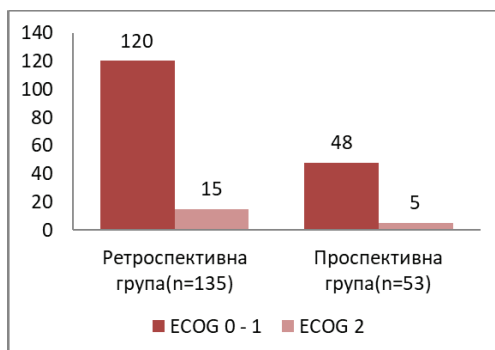
Фигура 3.Разпределение на пациентите според тютюнопушешето (РГ и ПГ)

В РГ преобладаващият брой пациенти са били с аденокарцином (96 пациенти), 37 пациенти са били с плоскоклетъчен карцином, 1 пациент е бил с едроклетъчен карцином и 1 пациент - с НДРБД NOS. В ПГ преобладаващият брой пациенти са били с хистология аденокарцином (39 пациенти), 14 пациенти са били с плоскоклетъчен карцином (Фигура 4).



Фигура 4.Разпределение на пациентите според хистологията (РГ и ПГ)

В РГ преобладават пациентите в добро общо състояние (ECOG 0 и 1) – 120 пациенти, а само 15 пациенти са в ECOG 2 (Фигура 5). 23 пациенти са преживели COVID-19 инфекция по време на пандемията, докато 112 пациенти не са боледували от нея (Фигура 6). В ПГ също преобладават пациентите в добро общо състояние (ECOG 0 и 1) – 48 пациенти, а само 5 пациенти са в ECOG 2 (Фигура 5). 7 пациенти са преживели COVID-19 инфекция по време на пандемията, докато 46 пациенти не са боледували от нея (Фигура 6).



Фигура 5. *Разпределение на пациентите според ECOG статус (РГ и ПГ)*



Фигура 6. *Разпределение на пациентите според преживяна COVID-19 инфекция (РГ и ПГ)*

В РГ, при 99 пациенти са били налице съпътстващи заболявания, а 36 пациенти са били без наличие на такива. Съответно, сърдечно-съдови заболявания са регистрирани при 83 пациенти, от общо 135.

В ПГ 35 пациенти са имали съпътстващи заболявания, а при 18 не са регистрирани такива. Сърдечно-съдови заболявания са регистрирани при 29 пациенти, а при 24 не са регистрирани такива. В цялата група от изследвани 188 лица, моноимунотерапия са получили 75 лица, а комбинирана химиоимунотерапия – 113 лица. Характеристиките на пациентите в РГ (пол, ECOG, тютюнопушене, коморбидност, наличие на съпътстващо сърдечно-съдово заболяване, прекарана COVID-19 инфекция) и на тумора (хистологичен повид, TNM и места на метастазиране) са представени според това дали са получили моноимунотерапия, или комбинирана химиоимунотерапия (Таблица 4). По аналогичен начин се проследиха характеристиките на пациентите и характеристиките на тумора в ПГ (Таблица 5).

Таблица 4. Характеристики на пациентите и на тумора, РГ (n=135)

Показатели		Моно/Комби				p
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия		
		Брой n=54	Относителен дял %	Брой n=81	Относителен дял %	
Пол	мъж	39	72,2%	67	82,7%	0,146
	жена	15	27,8%	14	17,3%	
ECOG	0	4	7,4%	8	9,9%	0,499
	1	42	77,8%	66	81,5%	
	2	8	14,8%	7	8,6%	
Тютюнопушене	Непушачи	17	31,5%	23	28,4%	0,700
	Настоящи/бивши пушачи	37	68,5%	58	71,6%	
Коморбидност да/не	не	7	13,0%	29	35,8%	0,003
	да	47	87,0%	52	64,2%	

Сърдечно-съдово заболяване да/не	не	16	29,6%	36	44,4%	0,083
	да	38	70,4%	45	55,6%	
Covid-19	не	46	85,2%	66	81,5%	0,575
	да	8	14,8%	15	18,5%	
Хистология	плоскоклетъчен	9	16,7%	28	34,6%	0,052
	аденокарцином	43	79,6%	53	65,4%	
	едроклетъчен	1	1,9%	0	0,0%	
	NOS	1	1,9%	0	0,0%	
Т	1	3	5,6%	5	6,2%	
	2	8	14,8%	11	13,6%	
	3	14	25,9%	21	25,9%	
	4	23	42,6%	30	37,0%	
	x	6	11,1%	14	17,3%	
N	0	4	7,4%	10	12,3%	
	1	4	7,4%	8	9,9%	
	2	13	24,1%	33	40,7%	
	3	20	37,0%	16	19,8%	
	x	13	24,1%	14	17,3%	
М	1	54	100,0%	81	100,0%	
Само пулмо-пулмонални М.		10	18,5%	15	18,5%	0,999
ЦНС		18	33,3%	17	21,0%	0,109
Черен дроб		11	20,4%	14	17,3%	0,651
Кости		14	25,9%	21	25,9%	0,999
Надбъбреци		12	22,2%	21	25,9%	0,621
Плевра		15	27,8%	18	22,2%	0,462
ЛВ		10	18,5%	18	22,1%	0,603

Таблица 5. Характеристики на пациентите и на тумора, ПГ (n=53)

Показатели		Моно/Комби				p
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиотерапия		
		Брой n=21	Относителен дял %	Брой n=32	Относителен дял %	
Пол	мъж	10	47,6%	20	62,5%	0,235
	жена	11	52,4%	12	37,5%	
ECOG	0	4	19,0%	6	18,8%	
	1	12	57,1%	26	81,3%	
	2	5	23,8%	0	0,0%	
Тютюнопушачи	Непушачи	1	4,8%	2	6,3%	0,999
	Настоящи/ бивши пушачи	20	95,2%	30	93,8%	
Коморбидност да/не	не	9	42,9%	9	28,1%	0,268
	да	12	57,1%	23	71,9%	
Сърдечно-съдово заболяване да/не	не	11	52,4%	13	40,6%	0,400
	да	10	47,6%	19	59,4%	
Covid-19	не	19	90,5%	27	84,4%	0,690
	да	2	9,5%	5	15,6%	
хистология	плоскоклетъчен	2	9,5%	12	37,5%	0,024
	аденокарцином	19	90,5%	20	62,5%	
T	1	0	0,0%	2	6,3%	
	2	2	9,5%	1	3,1%	
	3	8	38,1%	14	43,8%	
	4	7	33,3%	11	34,4%	
	x	4	19,0%	4	12,5%	

N	0	3	14,3%	3	9,4%	
	1	4	19,0%	6	18,8%	
	2	6	28,6%	17	53,1%	
	3	5	23,8%	3	9,4%	
	x	3	14,3%	3	9,4%	
M	1	21	100,0%	32	100,0%	
Само пулмо-пулмонални М.		3	14,3%	4	12,5%	0,999
ЦНС		4	19,0%	7	21,9%	0,999
Черен дроб		2	9,5%	6	18,8%	0,455
Кости		6	28,6%	10	31,3%	0,835
Надбъбреци		6	28,6%	8	25,0%	0,773
Плевра		6	28,6%	5	15,6%	0,310
ЛВ		6	28,6%	6	18,8%	0,507

В **PI** не се доказва значима разлика в разпределението на пациентите от двете групи /моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия/ по пол, общо състояние според скалата на ECOG, тютюнопушене, съпътстващо сърдечно-съдово заболяване и преживяна Covid-19 инфекция ($p>0.05$). При пациентите на комбинирана химиоимунотерапия, процентът на пациентите с плоскоклетъчна хистология е по-голям (34,6% спрямо 16,7% в групата с монотерапия), без статистическа значимост ($p=0,052$). Най-честите мяста за метастазиране и в двете групи са кости, надбъбреци и плевра, като в групата с моноимунотерапия е малко по-висок процентът на засягане на ЦНС (33,3% спрямо 21,0%), без да е установена статистически значима разлика.

В **PII** също не се доказва значима разлика в разпределението на пациентите от двете групи /моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия/ по пол, общо състояние според скалата на ECOG, тютюнопушене, съпътстващо сърдечно-съдово заболяване и преживяна Covid-19 инфекция ($p>0.05$). В групата, получила комбинирана химиоимунотерапия, процентът на пациентите с плоскоклетъчна хистология е по-голям (37,5% спрямо 9,5% в групата с монотерапия), и резултатът е със статистическа значимост ($p=0,024$). Най-честите мяста за метастазиране и в двете групи са кости, надбъбреци и плевра, без да е установена статистически значима разлика.

В **РГ**, нито един от пациентите с установена драйвър мутация (EGFR или ALK), лекуван с таргетна терапия на първа линия, не е получил моноимунотерапия като първа линия на лечение за метастатично заболяване (Таблица 6). В групата с комбинирана химиоимунотерапия 11,1% от пациентите са били с установена EGFR мутация (n=6). Всички пациенти, получили моноимунотерапия, са с висока PD-L1 експресия. В групата с комбинирана химиоимунотерапия преобладават пациенти, чиито тумори имат ниска експресия на PD-L1 (1-49%), те съставляват 60,5% от всички пациенти на комбинирана химиоимунотерапия. Повечето от пациентите и в групата на монотерапия, и в групата с химиоимунотерапия, не са получили лъчелечение на белите дробове.

Таблица 6. Ретроспективна група: Молекулярно-генетичен анализ, проведено лъчелечение на белите дробове, моно- или комбинирана имунотерапия

Показатели		Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия		P
		Брой	Относителен дял %	Брой	Относителен дял %	
EGFR	отр.	43	100,0%	48	88,9%	0,032
	пол.	0	0,0%	6	11,1%	
ALK	отр.	42	100,0%	53	100,0%	
	пол.	0	0,0%	0	0,0%	
PD-L1	Negative <1%	0	0,0%	25	32,9%	<0,001
	Low 1-49%	0	0,0%	46	60,5%	
	High ≥50%	54	100%	5	6,6%	
1-ва линия таргетна терапия	не	54	100,0%	75	92,6%	0,081
	да	0	0,0%	6	7,4%	
Лъчелечение на бял дроб	не	34	63,0%	58	71,6%	0,291
	да	20	37,0%	23	28,4%	

В **III** нито един от пациентите с установена драйвър мутация (EGFR или ALK), лекуван с таргетна терапия на първа линия, не е получил моноимунотерапия като първа линия на лечение за метастатично заболяване (Таблица 7). В групата с комбинирана химиоимунотерапия само един пациент е бил с установена EGFR мутация, не са регистрирани пациенти с ALK пренареждане. Всички пациенти, получили моноимунотерапия, са с висока PD-L1 експресия. В групата с комбинирана химиоимунотерапия преобладават пациенти, чиито тумори имат негативна експресия на PD-L1 (<1%), те съставляват 53,6% от всички пациенти на комбинирана химиоимунотерапия. Повечето от пациентите и в групата на монотерапия, и в групата с химиоимунотерапия, не са получили лъчелечение на белите дробове.

Таблица 7. Проспективна група: Молекулярно-генетичен анализ, проведено лъчелечение на белите дробове, моно- или комбинирана имунотерапия

Показатели		Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия	
		Брой	Относителен дял %	Брой	Относителен дял %
EGFR	отр.	18	100,0%	21	95,5%
	пол.	0	0,0%	1	4,5%
ALK	отр.	18	100,0%	19	100,0%
	пол.	0	0,0%	0	0,0%
PD-L1	Negative <1%	0	0,0%	15	53,6%
	Low 1-49%	0	0,0%	12	42,9%
	High ≥50%	21	100,0%	1	3,6%
1-ва линия таргетна терапия	не	21	100,0%	31	96,9%
	да	0	0,0%	1	3,1%
Лъчелечение на бял дроб	не	17	81,0%	24	75,0%
	да	4	19,0%	8	25,0%

При пациентите в **РГ** анализирахме рутинните лабораторни кръвни изследвания (ПКК), част от които са включени в изчислението на SII и Khorana score, и изчислихме ВМІ в деня на провеждане на първи курс системна терапия за метастазирало заболяване (Таблица 8).

Таблица 8. Ретроспективна група: Резултати от ПКК и ВМІ в деня на провеждане на първи курс системна терапия за метастазирало заболяване

Показатели		Моно/Комби				p
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиотерапия		
		Брой	Относителен дял %	Брой	Относителен дял %	
Leu > 11x10 ⁹ /L	не	33	61,1%	52	64,2%	0,716
	да	21	38,9%	29	35,8%	
Plt ≥ 350x10 ⁹ /L	не	28	51,9%	42	51,9%	0,999
	да	26	48,1%	39	48,1%	
Hgb < 100 g/L	не	53	98,1%	76	93,8%	0,401
	да	1	1,9%	5	6,2%	
BMI ≥ 35kg/m ²	не	51	94,4%	79	97,5%	0,389
	да	3	5,6%	2	2,5%	

Преобладаващият брой пациенти и в двете групи (на моно- или комбинирана химиотерапия) са били със стойности на левкоцитите под 11x10⁹/L, тромбоцити под 350x10⁹/L, и хемоглобин над 100 g/L. И в групата с моноимунотерапия, и в групата с комбинирана химиотерапия, броят на пациентите с ВМІ ≥ 35 е много нисък (5,6% в групата с моноимунотерапия и 2,5% в групата с комбинирана химиотерапия).

D-dimer и серумен албумин не са изследвани при ретроспективната група, защото рутинно не се изследва при тези пациенти преди старта на лечение, освен при клинични показания.

При анализиране на изходните лабораторни показатели на пациентите от РГ преди започване на първа линия системна терапия медианата на левкоцитите (Leu) беше 9,8, медианата на неутрофилите (Neu) е 6,8, а на лимфоцитите (Ly) - 1,7 (Таблица 9).

Таблица 9. Ретроспективна група: Резултати за медианата на левкоцити, неутрофили и лимфоцити преди стартиране на 1-ви курс системна терапия

Показатели	Медиана	Персентил 25	Персентил 75
Възраст, години	65	59	70
Leu, 10 ⁹ /L	9,8	7,8	12,9
Neu, 10 ⁹ /L	6,8	5,2	8,8
Ly, 10 ⁹ /L	1,7	1,3	2,2

Изчислените средни стойности на индекс на BMI, серумен хемоглобин (Hgb) и тромбоцити (Thr), за пациентите от РГ преди старта на системната терапия, бяха съответно 24,83, 132 и 352 (Таблица 10).

Таблица 10. Ретроспективна група: Резултати за средните аритметични стойности и стандартно отклонение на индекс на телесна маса, серумен хемоглобин и тромбоцити, преди стартиране на 1-ви курс системна терапия

Показатели	Средна аритметична	Стандартно отклонение
BMI, kg/m ²	24,83	4,88
Hgb, g/L	132	19
Thr, 10 ⁹ /L	352	129

По аналогичен начин при пациентите в проспективната група анализирахме рутинните лабораторни кръвни изследвания (ПКК), част от които са включени в изчислението на SII и Khorana score, и изчислихме BMI в деня на провеждане на първи курс системна

терапия за метастазирало заболяване, като се установи, че двете групи (на моно- и комбинирана терапия) са сходно разпределени по сравняваните характеристики($p>0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11. Проспективна група: Резултати от ПКК и ВМІ в деня на провеждане на първи курс системна терапия за метастазирало заболяване

Показатели		Моно/Комби				P
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиотерапия		
		Брой	Относителен дял %	Брой	Относителен дял %	
Leu $>11 \times 10^9/L$	не	14	66,7%	20	62,5%	0,757
	да	7	33,3%	12	37,5%	
Plt $\geq 350 \times 10^9/L$	не	15	71,4%	17	53,1%	0,183
	да	6	28,6%	15	46,9%	
Hgb $< 100, g/L$	не	21	100,0%	29	90,6%	0,269
	да	0	0,0%	3	9,4%	
BMI $\geq 35 kg/m^2$	не	19	90,5%	31	96,9%	0,555
	да	2	9,5%	1	3,1%	

Медианата за стойностите на неутрофилите(Neu) беше 6,0, на лимфоцитите(Ly) - 1,7, медианата на тромбоцитите (Thr) - 286, а медианата на D-dimer беше 1,13, което е над горната граница на нормата за Клинична лаборатория в АСК УМБАЛ Токуда (D-dimer количествено - норма : 0 – 0,5 мкг/мл)(Таблица 12). Не се установи статистически значима разлика при сравняване на посочените показатели в двете групи(моно- и комбинирана терапия).

Таблица 12. Проспективна група: Резултати за медианата неутрофили, лимфоцити, тромбоцити и D-dimer преди стартиране на 1-ви курс системна терапия

Показатели	Моноимунотерапия			Комбинирана химиоимунотерапия			p
	Медиана	Персентил 25	Персентил 75	Медиана	Персентил 25	Персентил 75	
Възраст, години	64	61	69	64	59	71	0,585
Neu, 10 ⁹ /L	6,0	4,6	10,0	7,1	5,3	9,8	0,623
Ly, 10 ⁹ /L	1,7	1,1	2,2	1,5	1,2	1,9	0,423
Thr, 10 ⁹ /L	286	247	364	348	238	433	0,220
D-dimer, mcg/ml	1,13	0,61	2,73	1,18	0,53	2,51	0,623

При сравняване на BMI, Hgb, Leu, и alb преди стартиране на 1-ва линия системна терапия при пациентите от проспективната група (поотделно за групата на моноимунотерапия и на комбинирана химиоимунотерапия) се установи, че двете групи са сходно разпределени по сравняваните характеристики ($p > 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13. Проспективна група: Резултати за средните аритметични стойности на индекс на телесна маса, серумен хемоглобин, левкоцити и серумен албумин, преди стартиране на 1-ви курс системна терапия

Показатели	Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия		p
	Средна аритметична	Стандартно отклонение	Средна аритметична	Стандартно отклонение	
BMI, kg/m ²	25,37	6,01	23,58	4,77	0,234
Hgb, g/l	134	19	129	16	0,292
Leu, 10 ⁹ /l	11,1	6,3	10,7	4,8	0,780
Alb, g/l	4,2	0,4	4,2	0,4	0,928

2. Нива на SII, KS, ALI и mKS преди започване на системната терапия.

2.1. Ретроспективна група

Установи се умерена по сила корелация между SII и KS (Spearman's $\rho=0,569$, $p<0,001$) (Таблица 14). При повишаване на стойностите на SII, се наблюдава и повишаване на нивата на KS, т.е. наблюдаваме положителна зависимост между двата маркера.

Таблица 14. Корелация между SII и KS

			KS	SII
Spearman's rho	KS	Correlation Coefficient	1,000	0,569
		Sig. (2-tailed)	.	0,000
		N	135	135
	SII	Correlation Coefficient	0,569	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	.
		N	135	135

Пациентите със стойности на KS 1 и 2 попадат в група интермедиерен риск от възникване на тромбози, а пациентите с $KS \geq 3$ бяха разпределени в група с висок риск [87]. Анализирайки зависимостта между KS и SII според това групиране, се установи статистически значима връзка между двата показателя, като с нарастване на KS, се наблюдава и нарастване на SII ($p<0,001$). (Таблица 15)

Таблица 15. Корелация между SII и Khorana score след разпределяне на пациентите в групи с интермедиерен и висок риск.

		SII			p
		Медиана	Персентил 25	Персентил 75	
KS	интермедиерен риск	1125	746	1530	<0,001
	висок риск	2196	1584	3651	

Проспективна група

Установи се умерена по сила корелация между SII и KS (Spearman's $\rho=0,523$, $p<0,001$), както и между SII и mKS (Spearman's $\rho=0,514$, $p<0,001$) (Таблица 16). При повишаване на стойности-те на SII, се наблюдава и повишаване на нивата на KS, и съответно на mKS, т.е. наблюдаваме положителна зависимост между SII и KS, и съответно mKS.

Таблица 16. Корелация между SII, KS и mKS

Корелации			KS	mKS	SII
Spearman's rho	KS	Correlation Coefficient	1,000	0,937	0,523
		Sig. (2-tailed)	.	0,000	0,000
		N	53	53	53
	mKS	Correlation Coefficient	0,937	1,000	0,514
		Sig. (2-tailed)	0,000	.	0,000
		N	53	53	53
	SII	Correlation Coefficient	0,523	0,514	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	.
		N	53	53	53

Допълнително в анализа сме включили ALI score: установи се слаба по сила и обратна по посока връзка с KS и модифицирания KS, силна и обратна по посока с SII (Таблица 17). При покачване на стойностите на модифицирания KS и SII, се наблюдава намаляване на стойностите на ALI скор.

Таблица 17. Корелация между SII, Khorana score, Modified Khorana score и ALI score

Корелации						
			KS	m KS	SII	ALI
Spearman's rho	KS	Correlation Coefficient	1,000	0,937	0,523	-0,267
		Sig. (2-tailed)	.	0,000	0,000	0,053
		N	53	53	53	53
	mKS	Correlation Coefficient	0,937	1,000	0,514	-0,317
		Sig. (2-tailed)	0,000	.	0,000	0,021
		N	53	53	53	53
	SII	Correlation Coefficient	0,523	0,514	1,000	-0,756
		Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	.	0,000
		N	53	53	53	53
	ALI	Correlation Coefficient	-0,267	-0,317	-0,756	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,053	0,021	0,000	.
		N	53	53	53	53

В допълнение към това, бяха определени средните стойности на SII и ALI по отделно по групите на KS. В потвърждение на резултата от корелационния анализ се вижда, че с нарастване на групата по KS (според точките KS от 1 до 4), нарастват средните стойности на SII и намаляват медианните стойности на ALI (Таблица 18).

Таблица 18. Корелация между SII, Khorana score, Modified Khorana score и ALI score – след определяне на средните стойности на SII и ALI по отделно според точките на KS

		SII =Thr x Neu/Ly		ALI score=BMI x alb/NLR		
		Средна аритметична	Стандартно отклонение	Медиана	Персентил 25	Персентил 75
KS	1	1218	821	31,0	16,7	37,2
	2	1596	876	19,3	12,0	34,6
	3	3419	1754	19,7	13,6	23,5
	4	2839	1983	16,6	10,7	55,2
mKS	1	871	727	36,4	33,2	58,9
	2	1367	808	24,7	14,6	34,5
	3	1856	1070	17,3	12,3	30,1
	4	3517	2037	20,2	8,5	24,9
	5	2839	1983	16,6	10,7	55,2

След разпределение на пациентите в групи с интермедиерен риск (със стойности на Khorana score 1 и 2) и висок риск(Khorana score ≥ 3), се установи статистически значима зависимост между Khorana score и модифициран Khorana score, и SII (Таблица 19). С нарастване на броя точки според Корана скор, нарастват и стойностите на SII Същото се отнася и за mKS - с нарастване на точките според този показател, нараства и SII.

Таблица 19. Корелация между KS, mKS и SII, след разпределяне на пациентите в групи с интермедиерен и висок риск според точките на KS и mKS (интермедиерен риск - 1-2 точки, висок риск - ≥ 3 точки).

		SII			p
		Медиана	Персентил 25	Персентил 75	
KS	интермедиерен риск	1192	703	2162	<0,001
	висок риск	3143	2085	3970	
mKS	интермедиерен риск	787	605	1523	0,002
	висок риск	2083	1196	3005	

Относно ALI скор, не се установи статистически значима зависимост между KS и ALI при разделянето на пациентите в групи с интермедиерен и висок риск според Khorana score, за разлика от mKS, където такава зависимост се доказва (Таблица 20). При покачването на стойностите на mKS се наблюдава намаляване на стойностите на ALI.

Таблица 20. Корелация между KS, mKS и ALI, след разпределяне на пациентите в групи с интермедиерен и висок риск според точките на KS и mKS (интермедиерен риск - 1-2 точки, висок риск - ≥ 3 точки).

		ALI score=BMI x alb/NLR			p
		Медиана	Персентил 25	Персентил 75	
KS	интермедиерен риск	24,7	12,6	35,7	0,189
	висок риск	19,1	13,6	23,5	
mKS	интермедиерен риск	28,8	16,7	37,2	0,036
	висок риск	18,5	12,0	25,6	

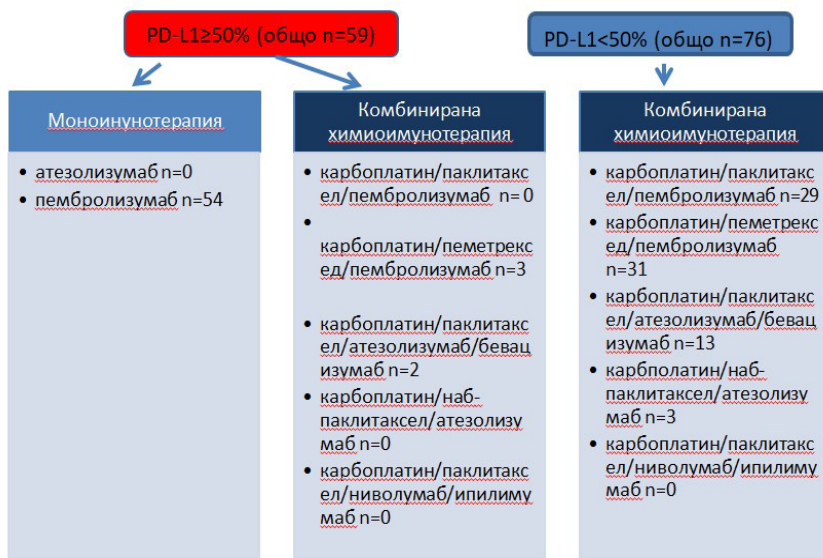
3. Прогностичен потенциал на SII и KS (ретроспективна група), SII,KS,mKS,ALI (проспективна група), изследвани преди старта на лечението, по отношение на туморен отговор, свободна от прогресия преживяемост и обща преживяемост

3.1 Туморен отговор

Ретроспективна група

Сред пациентите в ретроспективната група, 59 са били с PD-L1 \geq 50%, като 54 от тях са получили моноимунотерапия като първа линия на лечение; 76 пациенти са били с PD-L1<50% и всички те са получили комбинирана химиоимунотерапия (Фигура 7).

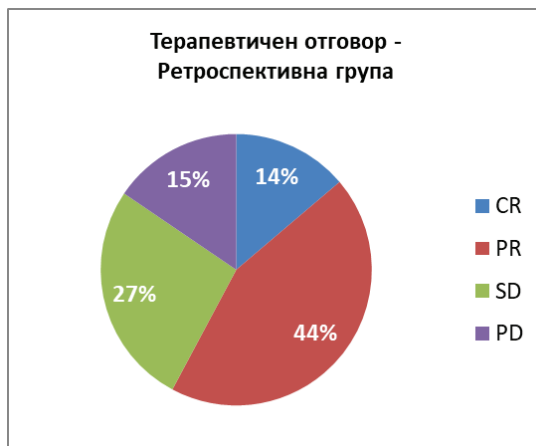
Ретроспективна група



Фигура 7. Разпределение на пациентите в ретроспективната група според получената първа линия системна терапия за метастатично заболяване

Отговорът към терапията е оценен при 116 пациента. При 19 пациента (14,1%) липсва информация за отговор към проведеното лечение – това са пациенти, при които не е проведено образно изследване за оценка на ефекта от лечението, защото са починали преждевременно.

Разпределението на пациентите според постигнатият най-добър отговор към приложена 1-ва линия системна терапия за метастазирало заболяване е следното: повечето пациенти са получили частичен отговор (n=51), пълен отговор е регистриран при 16 пациенти, стабилно заболяване при 31 пациенти, а прогресия е регистрирана при 18 пациенти (Фигура 8).



Фигура 8. Ретроспективна група: Разпределение на пациентите според постигнат отговор към приложена 1-ва линия терапия – обобщени данни

При разделяне на пациентите в две групи (на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия), не се доказва статистически значима разлика по отношение на терапевтичния отговор, регистриран след приложение на 1-ва линия лечение ($p=0,072$), (Таблица 21).

Таблица 21. Ретроспективна група: Разпределение на пациентите според постигнат най-добър отговор към приложена 1-ва линия моно- или комбинирана химиоимунотерапия

		Моно/Комби				p
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия		
		Брой	Относителен дял %	Брой	Относителен дял %	
Отговор на 1-ва линия	CR	10	21,7%	6	8,6%	0,072
	PR	16	34,8%	35	50,0%	
	SD	15	32,6%	16	22,9%	
	PD	5	10,9%	13	18,6%	

Поради малкия брой пациенти в групите не е подходящо приложението на хи квадрат анализ. Променливата, регистрираща най-добрия отговор, е измерена на ординатна скала, затова е подходящо приложението на корелационния коефициент на Спирман за оценка на връзката ѝ с KS, SII. Не се установи връзка между KS и SII, и отговора към първа линия терапия - такава не се доказва нито за цялата извадка (Таблица 22), нито за двете групи (на моноимунотерапия -Таблица 23) и комбинирана терапия -Таблица 24) по отделно. Този резултат корелира с липса на предиктивен потенциал на KS и SII по отношение на ефекта от провежданата моно- или комбинирана химиоимунотерапия.

Таблица 22. Ретроспективна група: Корелационен коефициент на Спирман за оценка на връзката между отговор към 1-ва линия терапия с KS и SII – Цялата извадка

		Отговор на 1-ва линия
KS	Spearman's rho	-0,111
	p	0,235
	N	116
SII =Thr x Neu/Ly	Spearman's rho	0,019
	p	0,843
	N	116

Таблица 23. Ретроспективна група: Корелационен коефициент на Спирман за оценка на връзката между отговор към 1-ва линия терапия с KS и SII – пациенти на моноимунотерапия

		Отговор на 1-ва линия
KS	Spearman's rho	0,004
	p	0,980
	N	46
SII	Spearman's rho	0,099
	p	0,513
	N	46

Таблица 24. Ретроспективна група: Корелационен коефициент на Спирман за оценка на връзката между отговор към 1-ва линия терапия с KS и SII – пациенти на комбинирана химиотерапия

		Отговор на 1-ва линия терапия
KS	Spearman's rho	-0,181
	p	0,133
	N	70
SII	Spearman's rho	-0,044
	p	0,718
	N	70

Потърсихме връзка между групите пациенти с интермедиерен риск според KS (1-2 точки) и висок риск (≥ 3 точки), и отговора към 1-ва линия терапия в цялата извадка (Таблица 25) и поотделно в групите с моноимунотерапия и комбинирана химиотерапия (Таблица 26).

Таблица 25. Връзка между групите пациенти с интермедиерен риск според Корана скор (1-2 точки) и висок риск (≥ 3 точки), и отговора към 1-ва линия терапия в общата група

			KS		Общо
			интермедиерен риск (1-2 точки)	висок риск (≥ 3 точки)	
Отговор към терапия	CR+PR	Брой	41	26	67
		%	52,6%	68,4%	57,8%
	SD	Брой	25	6	31
		%	32,1%	15,8%	26,7%
	PD	Брой	12	6	18
		%	15,4%	15,8%	15,5%
Общо		Брой	78	38	116
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 26. Връзка между групите пациенти с интермедиерен риск според Корана скор (1-2 точки) и висок риск(≥ 3 точки), и отговора към 1-ва линия терапия в групите на моноимунотерапия и химиимунотерапия

Моно/Комби				KS		Общо	
				интермедиерен риск	висок риск		
Моноимунотерапия	Отговор към терапия	CR+PR	Брой	17	9	26	
			%	54,8%	60,0%	56,5%	
		SD	Брой	12	3	15	
			%	38,7%	20,0%	32,6%	
	PD	Брой	2	3	5		
		%	6,5%	20,0%	10,9%		
	Общо			Брой	31	15	46
				%	100,0%	100,0%	100,0%
Комбинирана химиимунотерапия	Отговор към терапия	CR+PR	Брой	24	17	41	
			%	51,1%	73,9%	58,6%	
		SD	Брой	13	3	16	
			%	27,7%	13,0%	22,9%	
	PD	Брой	10	3	13		
		%	21,3%	13,0%	18,6%		
	Общо			Брой	47	23	70
				%	100,0%	100,0%	100,0%

Не се установи статистически значима връзка между групите пациенти с интермедиерен риск според Корана скор (1-2 точки) и висок риск(≥ 3 точки), и отговора към 1-ва линия терапия в цялата извадка($p=0.162$). Не се установи статистически значима връзка между групите пациенти с интермедиерен риск според Корана скор (1-2 точки) и висок риск(≥ 3 точки), и отговора към 1-ва линия терапия в групата на моноимунотерапия($p=0,242$) и в групата на химиимунотерапия($p=0,194$).

Проспективна група

Сред пациентите в ретроспективната група, 22 са били с PD-L1 $\geq 50\%$, като 21 от тях са получили моноимунотерапия

като първа линия на лечение, а 1 пациент е получил комбинирана химиоимунотерапия; 31 пациенти са били с PD-L1<50% и всички те са получили комбинирана химиоимунотерапия (Фигура 9).



Фигура 9. Разпределение на пациентите в проспективната група според получената първа линия системна терапия за метастатично заболяване

Отговорът към терапията е оценен при 24 пациента. При 29 пациента (54,7%) липсва информация за отговор към проведеното лечение – това са пациенти, при които не е проведено образно изследване за оценка на ефекта от лечението, защото са починали преждевременно, или защото времето от стартиране на системна терапия е твърде кратко, за да бъде проведена оценка на ефекта. При един от пациентите е отчетен пълен отговор към лечението, частичен отговор е регистриран при 12 пациенти, стабилно заболяване – при 9 пациенти, а прогресия на заболяването – при 2 пациенти (Фигура 10).



Фигура 10. Проспективна група: Разпределение на пациентите според постигнат отговор към приложена 1-ва линия терапия – обобщени данни

Не се доказа значима разлика между двете групи – на моно- и комбинирана терапия, по отношение отговора на първа линия лечение ($p > 0,05$) (Таблица 27).

Таблица 27. Връзка между приложение на моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия като първа линия на лечение, и отговор към лечението, проспективна група

Показатели		Моно/Комби			
		Моноимунотерапия		Комбинирана химиоимунотерапия	
		Брой	%	Брой	%
Най-добър отговор на 1ва линия	CR	1	14,3%	0	0,0%
	PR	3	42,9%	9	52,9%
	SD	2	28,6%	7	41,2%
	PD	1	14,3%	1	5,9%

Поради малкия брой пациенти в групите не е подходящо приложението на хи квадрат анализ. Променливата, регистрираща най-добрия отговор, е измерена на ординална скала, затова е подходящо приложението на корелационния коефициент на Спирман за оценка на връзката между KS, mKS, SII, ALI, и отговора към 1-ва линия терапия. Такава връзка между изброените маркери за системно възпаление и отговора към терапия не се доказва нито за цялата извадка (Таблица 28), нито за двете групи (на моноимуно-терапия и комбинирана химиоимунотерапия) по отделно (Таблица 29).

Таблица 28. Корелация между KS, mKS, SII и ALI, и отговора към 1-ва линия терапия – в цялата извадка

			Отговор към 1-ва линия терапия
Spearman's rho	Отговор към 1-ва линия терапия	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	.
		N	24
	KS	Correlation Coefficient	-0,219
		Sig. (2-tailed)	0,305
		N	24
	mKS	Correlation Coefficient	-0,308
		Sig. (2-tailed)	0,143
		N	24
	SII	Correlation Coefficient	0,339
		Sig. (2-tailed)	0,105
		N	24
	ALI	Correlation Coefficient	-0,343
		Sig. (2-tailed)	0,101
		N	24

Таблица 29. Корелация между KS, mKS, SII и ALI, и отговора към 1-ва линия терапия – поотделно в групите на моноимуно-терапия и комбинирана химиоимуно-терапия

	Моно/Комби			Отговор към 1-ва линия терапия
Spearman's rho	Моноимуно-терапия	Отговор към 1-ва линия терапия	Correlation Coefficient	1,000
			Sig. (2-tailed)	.
			N	7
		KS	Correlation Coefficient	0,140
			Sig. (2-tailed)	0,765
			N	7
		mKS	Correlation Coefficient	0,217
			Sig. (2-tailed)	0,641
			N	7
		SII	Correlation Coefficient	0,805
			Sig. (2-tailed)	0,029
			N	7
	ALI	Correlation Coefficient	-0,617	
		Sig. (2-tailed)	0,140	
		N	7	
	Комбинирана химиоимуно-терапия	Отговор към 1-ва линия терапия	Correlation Coefficient	1,000
			Sig. (2-tailed)	.
			N	17
KS		Correlation Coefficient	-0,437	
		Sig. (2-tailed)	0,079	
		N	17	
mKS		Correlation Coefficient	-0,591	
		Sig. (2-tailed)	0,013	
		N	17	
SII		Correlation Coefficient	0,244	
		Sig. (2-tailed)	0,346	
		N	17	
ALI	Correlation Coefficient	-0,199		
	Sig. (2-tailed)	0,443		
	N	17		

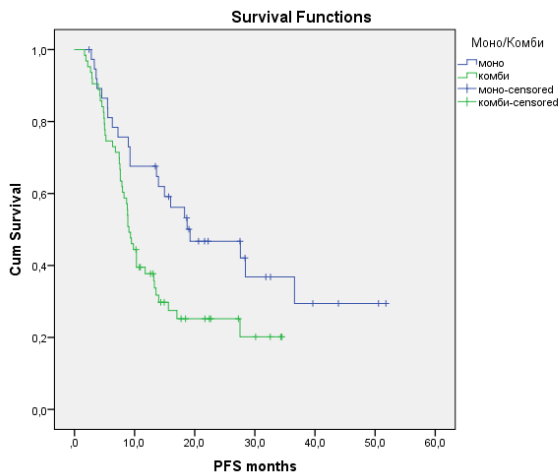
3.2 Свободна от прогресия преживяемост/PFS/

Ретроспективна група

Прогресия е регистрирана при 68 пациента (22 на монотерапия и 46 на комбинирана химиоимунотерапия). Медианата на PFS на цялата кохорта е 10,3 месеца (95% CI 6,328-14,272). Медианата за PFS е 19,2 месеца за пациентите с моноимунотерапия, и 9,1 месеца за пациентите с комбинирана химиоимунотерапия, като разликата е статистически значима ($p=0,012$) (Фигура 11, Таблица 30).

Таблица 30. Средна аритметична и медиана на PFS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и цялата извадка, ретроспективна група

	Средна аритметична	95% CI		Медиана	95% CI	
		19,444	32,685		5,557	32,909
Моноимунотерапия	26,065	19,444	32,685	19,233	5,557	32,909
Комбинирана химиоимунотерапия	14,343	11,357	17,329	9,067	7,956	10,178
Цялата група	20,546	16,508	24,585	10,300	6,328	14,272



Фигура 11. PFS при пациентите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, ретроспективна група

Потърсиха се прогностични фактори за PFS.

Не се отчита статистически значима зависимост на KS по отношение на PFS при цялата извадка ($p > 0,05$). При разделяне на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия също не се установява такава зависимост ($p > 0,05$) (Таблица 31).

Таблица 31. Зависимост между KS и PFS в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, ретроспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI за HR	
			Lower	Upper
Цялата група	0,900	1,016	0,793	1,302
Моноимунотерапия	0,894	1,033	0,638	1,673
Комбинирана химиоимунотерапия	0,891	1,020	0,771	1,348

SII не се оказва значим прогностичен фактор по отношение PFS за цялата извадка, както и при двете групи по отделно ($p > 0,05$) (Таблица 32).

Таблица 32. Зависимост между SII и PFS в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, ретроспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI за HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,900	1,000	1,000	1,000
Моноимунотерапия	0,348	1,000	0,999	1,000
Комбинирана химиоимунотерапия	0,329	1,000	1,000	1,000

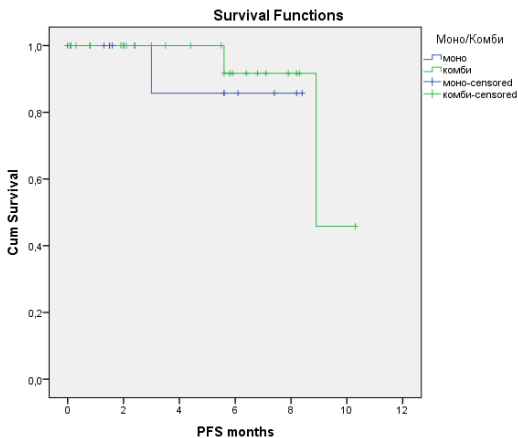
Проспективна група

PFS на цялата кохорта е 9,1 месеца (95% CI 8-10,2), като не се доказва статистически значима разлика между PFS в двете групи (моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия) ($p = 0,582$). Медианата на PFS не е достигната при групата на монотерапия (има само един пациент с прогресия), а при пациентите на комбинирана терапия медианата на PFS е 8,9 месеца (Таблица 33).

Таблица 33. Средна аритметична и медиана на PFS в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия и цялата извадка, проспективна група пациенти

Моно/Комби	Средна аритметична				Медиана			
	Оценка	Стандартна грешка	95% Интервал на доверителност		Оценка	Стандартна грешка	95% Интервал на доверителност	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Моноимунотерапия	7,629	0,714	6,229	9,028
Комбинирана химиоимунотерапия	9,267	0,555	8,179	10,354	8,900	.	.	.
Цяла извадка	9,100	0,562	7,998	10,203	8,900	.	.	.

PFS под формата на криви на Каплан-Майер в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия е визуализирана на Фигура 12. Свободната от прогресия преживяемост е определена при 41 пациента.



Фигура 12. PFS за групата на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, проспективна група

С регресионен анализ на Кокс се потърсиха фактори за свободна от прогресия преживяемост, като не се установи статистически значима зависимост между KS и PFS за цялата извадка и по отделно за двете групи – на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия ($p > 0,05$) (Таблица 34).

Таблица 34. Зависимост между KS и PFS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо, проспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI за HR	
			Долна граница	Горна граница
Общо	0,331	0,039	0,000	27,308
Моноимунотерапия	0,710	0,093	0,000	24622,665
Комбинирана химиоимунотерапия	0,435	0,026	0,000	244,775

Модифицираният KS скор също не се доказва като прогностичен фактор за PFS за цялата извадка и по отделно за двете групи – на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия ($p > 0,05$) (Таблица 35).

Таблица 35. Зависимост между tKS и PFS в групите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо в проспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI for HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,150	0,252	0,039	1,643
Моноимунотерапия	0,747	0,657	0,051	8,414
Комбинирана химиоимунотерапия	0,398	0,067	0,000	35,692

Не беше намерена статистически значима връзка между SII и PFS за цялата извадка и по отделно за двете групи – на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия ($p > 0,05$) (Таблица 36).

Таблица 36. Зависимост между SII и PFS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо, проспективна група

	p	HR	95,0% CI for HR	
			Долна граница	Горна граница
Общо	0,555	0,999	0,998	1,001
Моноимунотерапия	0,802	1,000	0,998	1,002
Комбинирана химиоимунотерапия	0,511	0,998	0,994	1,003

ALI също не се доказва като прогностичен фактор за PFS за цялата извадка и по отделно за двете групи – на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия ($p > 0,05$) (Таблица 37).

Таблица 37. Зависимост между ALI и PFS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо, проспективна група

	p	HR	95,0% CI for HR	
			Долна граница	Горна граница
Общо	0,748	1,010	0,948	1,077
Моноимунотерапия	0,462	0,887	0,643	1,222
Комбинирана химиоимунотерапия	0,281	1,058	0,955	1,173

3.3. Обща преживяемост/OS/

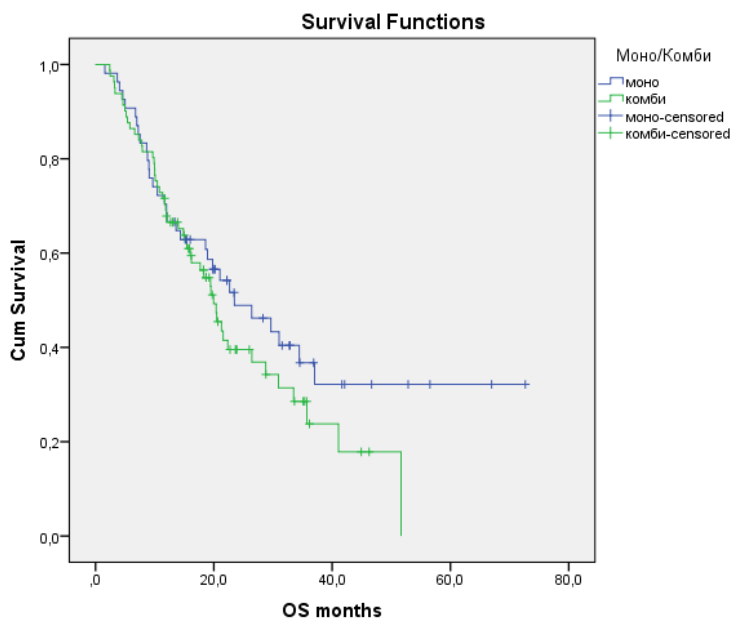
Ретроспективна група

Общият брой събития (брой починали пациенти) за периода на проследяване е 81, като те са 31 в групата на монотерапия и 50 в групата на комбинирана терапия. Средната обща преживяемост на цялата кохорта проспективно проследени е 30,2 месеца (95% CI 25-35,4), като не се доказва статистически значима разлика между двете групи (моноимунотерапия/комбинирана химиоимунотерапия) по отношение на обща преживяемост (Лог-Ранк

тест $p=0,230$)(Таблица 38). Медианата за OS за цялата извадка е 21,033(95% CI, 18,268 – 23,798). OS под формата на криви на Каплан-Майер в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия е визуализирана на Фигура 13.

Таблица 38. Средна аритметична и медиана на OS при пациентите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия и цялата извадка, ретроспективна група пациенти

	Средна	95% CI		Медиана	95% CI	
Моноимунотерапия	34,822	26,552	43,093	23,467	12,967	33,966
Комбинирана химиоимунотерапия	24,229	19,988	28,470	19,967	16,694	23,239
Цялата група	30,210	25,014	35,406	21,033	18,268	23,798



Фигура 13. OS за групата на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, ретроспективна група

KS като прогностичен фактор за OS не се доказва при цялата извадка ($p > 0,05$). При разделяне на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, KS също не се доказва като прогностичен фактор за OS ($p > 0,05$) (Таблица 39).

Таблица 39. Зависимост между KS и OS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и цялата група пациенти, ретроспективна група

	p	HR	95,0% CI for HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,994	0,999	0,796	1,255
Моноимунотерапия	0,532	0,878	0,584	1,320
Комбинирана химиоимунотерапия	0,444	1,112	0,847	1,461

SII не се доказва като значим прогностичен фактор за OS за цялата извадка, и при двете групи по отделно ($p > 0,05$) (Таблица 40).

Таблица 40. Зависимост между SII и OS в групите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо в ретроспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI за HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,934	1,000	1,000	1,000
Моноимунотерапия	0,260	1,000	0,999	1,000
Комбинирана химиоимунотерапия	0,208	1,000	1,000	1,000

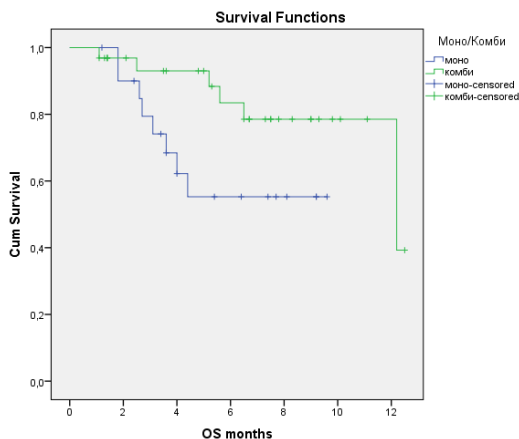
Проспективна група

Общият брой събития (брой починали пациенти) за периода на проследяване е 14 (73,6%), като те са 8 (61,9%) в групата на моноимунотерапия и 6 (81,3%) в групата на комбинирана терапия. Медианната преживяемост (mOS) на цялата кохорта проспективно проследени е 12,2 месеца (95% CI 4,2-20,2), като не се доказва разлика

между двете групи (моно/комби) (Лог-Ранк тест $p=0,051$), въпреки че медианата на групата на монотерапия да не е достигната (Таблица 41). OS под формата на криви на Каплан-Майер в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия е визуализирана на Фигура 14.

Таблица 41. Средна аритметична и медиана на OS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и цялата извадка, проспективна група пациенти

	Средна	95% CI		Медиана	95% C	
Моноимунотерапия	6,690	5,158	8,223	.		
Комбинирана химиоимунотерапия	10,666	9,325	12,007	12,200	4,204	20,196
Цялата група	9,625	8,367	10,883	12,200	4,209	20,191



Фигура 14. OS при пациентите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, проспективна група

С регресионен анализ на Кокс се потърсиха фактори за OS. KS не се доказва като фактор за OS в цялата извадка ($p>0,05$). При разделяне на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, KS се доказва като прогностичен фактор за OS само в групата с моноимунотерапия ($p=0,017$), като с нарастване на KS

скара с единица рискът от летален изход нараства 2,6 пъти. В групата с комбинирана химиоимунотерапия не е достигната статистическа значимост ($p > 0,05$) (Таблица 42).

Таблица 42. Зависимост между KS и OS при пациентите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и цялата извадка, проспективна група

	p	HR	95,0% CI з HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,122	1,527	0,894	2,609
Моноимунотерапия	0,017	2,563	1,183	5,554
Комбинирана химиоимунотерапия	0,906	0,945	0,367	2,430

При пациентите на моноимунотерапия, посредством Лог-Ранк тест се установи статистически значима разлика по отношение на общата преживяемост в четирите групи според KS ($p = 0,002$) (Таблица 43). При пациентите с KS= 1 няма настъпило събитие; установи се статистически значима разлика по отношение на OS спрямо пациентите със скор 2 ($p = 0,003$). Не се доказва разлика по отношение на OS между пациентите със скор 2 и 3 ($p = 0,238$).

Таблица 43. Зависимост между точките според KS и OS в групата с моноимунотерапия

	KS	Средна				Медиана			
		Оценка	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Оценка	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Моноимунотерапия	2	4,057	0,900	2,293	5,821	3,100	0,524	2,074	4,126
	3	6,000	1,473	3,113	8,887	4,400	0,327	3,760	5,040
	4	2,600	0,000	2,600	2,600	2,600	.	.	.
	Общо	4,555	0,903	2,785	6,324	3,600	0,661	2,305	4,895

Същото се отнася и до модифицирания KС: не се доказва значимост при цялата извадка ($p > 0,05$), но резултатът е статистически значим в групата на моноимунотерапия ($p = 0,017$) (Таблица 44). С нарастване на mKS с 1 при пациентите на монотерапия, рискът от настъпване на смърт нараства 2,5 пъти. При пациентите на комбинирана химиоимунотерапия факторът не достига статистическа значимост.

Таблица 44. Зависимост между mKS и OS в групите на моноимунотерапия, комбинирана химиоимунотерапия и общо в проспективна група пациенти

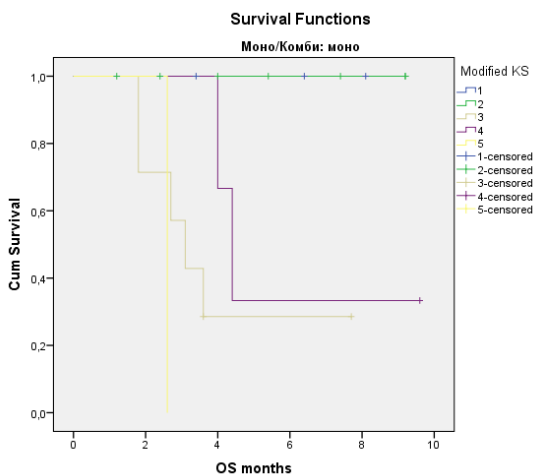
	p	HR	95,0% CI за HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,057	1,600	0,986	2,596
Моноимунотерапия	0,017	2,463	1,174	5,170
Комбинирана химиоимунотерапия	0,911	1,047	0,465	2,361

С Лог-Ранк тест потърсихме разлика в преживяемостта според при модифицирания скор при пациентите на монотерапия (Таблица 45). Всички пациенти със скорове 1 и 2 са живи. Доказа се статистически значима разлика в преживяемостта спрямо пациентите с по-висок скор ($p = 0,006$). С нарастване на mKS намалява средната преживяемост на пациентите. Сравнихме групите по двойки: между 3 и 4 не се откри статистически значима разлика в преживяемостта; между 4 и 5 също ($p = 0,083$). На базата на тези резултати може да се оформят две групи според mKS : група пациенти с mKS 1-2 (интермедиерен риск), и група пациенти с mKS 3-5 (висок риск).

Таблица 45. Зависимост между точките според mKS и OS в групата с моноимунотерапия

	mKS	Средна аритметична				Медиана			
		Оцен-ка	Стан-дартна грешка	95% Доверителен интервал		Оцен-ка	Стан-дартна грешка	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Моно-имуноте-рапия	3	4,057	0,900	2,293	5,821	3,100	0,524	2,074	4,126
	4	6,000	1,473	3,113	8,887	4,400	0,327	3,760	5,040
	5	2,600	0,000	2,600	2,600	2,600	.	.	.
	Общо	4,555	0,903	2,785	6,324	3,600	0,661	2,305	4,895

OS под формата на криви на Каплан-Майер в групата на моноимунотерапия в зависимост от точките според mKS е визуализирана на Фигура 15.



Фигура 15.. Каплан-Майер криви за OS при пациенти на моноимунотерапия, в зависимост от точките според mKS, проспективна група

SII е значим прогностичен фактор по отношение на OS за цялата извадка, и за пациентите на комбинирана терапия; при нарастване на стойностите на SII общата преживяемост на пациентите е

по-кратка, като рискът от летален изход нараства с 0,1% при нарастване на SII с единица. При пациентите на монотерапия факторът не достига статистическа значимост ($p=0,070$) (Таблица 46).

Таблица 46. Зависимост между SII и OS в групите на монотерапия, комбинирана химиотерапия и цялата извадка, проспективна група пациенти

	p	HR	95,0% CI за HR	
			Долна граница	Горна граница
Цялата група	0,001	1,001	1,000	1,001
Моноимунотерапия	0,070	1,001	1,000	1,001
Комбинирана химиотерапия	0,011	1,001	1,000	1,001

На базата на литературни данни (Berardi et al., Ann Transl Med 2019;7(20):5) разпределихме пациентите в две групи – пациенти с $SII < 1270$ и пациенти с $SII \geq 1270$ (Таблица 47).

Таблица 47. Разпределение на пациентите в две групи – пациенти с $SII < 1270$ и пациенти с $SII \geq 1270$ в проспективна група (монотерапия и химиотерапия)

Терапия	SII	Общо, брой, n	n, Брой събития	Цензурирани	
				n	%
Моноимунотерапия	<1270	10	2	8	80,0%
	1270+	11	6	5	45,5%
	Общо	21	8	13	61,9%
Комбинирана химиотерапия	<1270	13	0	13	100,0%
	1270+	19	6	13	68,4%
	Общо	32	6	26	81,3%

Потърсихме зависимост между стойностите на SII и обща преживяемост, при пациентите с $SII < 1270$ и $SII \geq 1270$, получили монотерапия (Таблица 48) и комбинирана химиотерапия (Таблица 49)

Таблица 48. Разпределение на пациентите в две групи – пациенти с $SII < 1270$ и пациенти с $SII \geq 1270$ в проспективна група (моноимунотерапия), средна аритметична и медиана за преживяемост

Средна аритметична и медиана на преживяемост						
Терапия	SII	Средна аритметична				Медиана
		Оценка	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Оценка
				Долна граница	Горна граница	
Моноимунотерапия	<1270	7,729	0,927	5,913	9,545	.
	1270+	5,366	1,048	3,311	7,421	4,000
	Общо	6,690	0,782	5,158	8,223	.

Таблица 49. Разпределение на пациентите в две групи – пациенти с $SII < 1270$ и пациенти с $SII \geq 1270$ в проспективна група (комбинирана химиоимунотерапия)

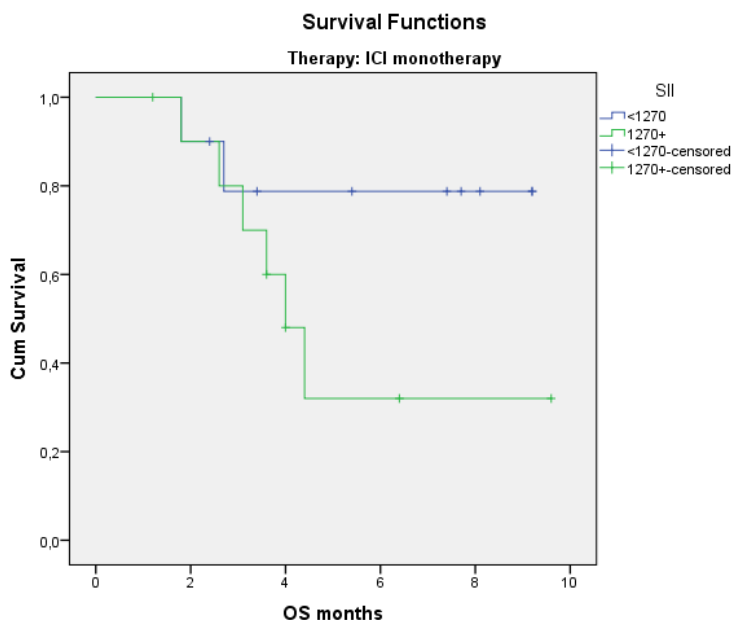
Средна аритметична и медиана на преживяемост				
Терапия	SII	Медиана		
		Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Комбинирана химиоимунотерапия	<1270	.	.	.
	1270+	0,468	3,082	4,918
	Общо	.	.	.

В групата на комбинирана химиоимунотерапия се установи значима разлика в преживяемостта между пациентите със SII под 1270, и повече или равно на 1270 ($p=0,022$); при пациенти със $SII < 1270$ се регистрира по-дълга обща преживяемост, като в групата SII под 1270 няма починали (Таблица 50).

Таблица 50. Сравнение в преживяемостта при пациенти с $SII < 1270$ и пациенти с $SII \geq 1270$ в проспективна група (моноимунотерапия спрямо химиоимунотерапия)

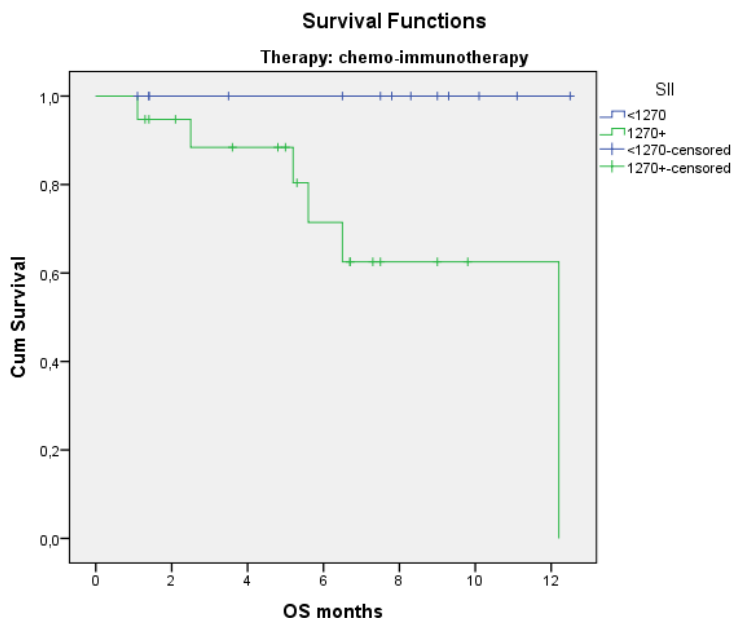
Общо сравнение				
Терапия		Chi-квadrat	df	Sig.
Моноимунотерапия	Log Rank (Mantel-Cox)	2,296	1	0,130
Комбинирана химиоимунотерапия	Log Rank (Mantel-Cox)	5,251	1	0,022

Обобщените резултати, илюстриращи данните за OS, под формата на криви на Каплан-Майер, при пациентите на моноимунотерапия ($SII < 1270$ спрямо $SII \geq 1270$), са визуализирани на Фигура 16.



Фигура 16. Каплан-Майер криви за OS при пациенти на моноимунотерапия, в зависимост от SII ($SII < 1270$ спрямо $SII \geq 1270$), проспективна група

Резултатите, илюстриращи данните за OS, под формата на криви на Каплан-Майер, при пациентите на комбинирана химиоимуно-терапия ($SII < 1270$ спрямо $SII \geq 1270$), са визуализирани на Фигура 17. При пациентите с $SII < 1270$ се наблюдава по-дълга обща преживяемост.

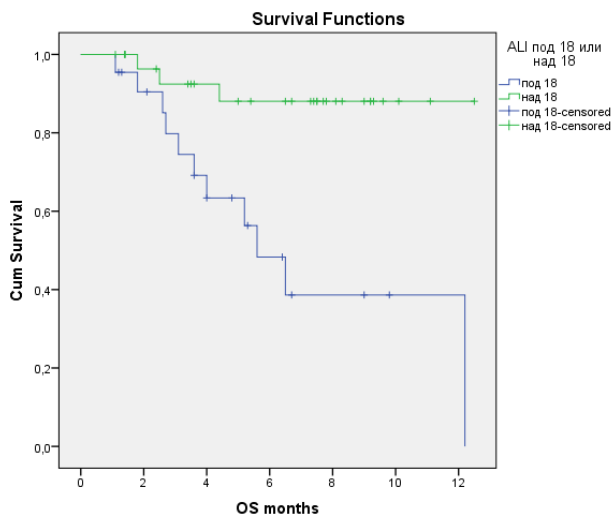


Фигура 17. Каплан-Майер криви за OS при пациенти на комбинирана химиоимуно-терапия, в зависимост от SII ($SII < 1270$ спрямо $SII \geq 1270$, проспективна група

Беше анализирана прогностичната роля на ALI скор по отношение на OS. Установи се значима разлика по отношение на общата преживяемост на двете групи ($ALI < 18$ и $ALI \geq 18$) ($p=0,001$) като OS е по-висока при тези със стойности на ALI скор 18 и повече. При тях медианата не е достигната (повече от половината са живи) (Таблица 51). Каплан-Майер кривите визуализират разликата по отношение OS в групата с $ALI < 18$ и групата с $ALI \geq 18$ (Фигура 18)

Таблица 51. Разпределение на пациентите в две групи – пациенти с ALI<18 и пациенти с ALI≥18 в проспективна група

ALI под 18 или над 18	Средна				Медиана			
	Оценка	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал		Оценка	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
			Най-ниска стойност	Горна граница			Най-ниска стойност	Горна граница
< 18	7,168	1,112	4,988	9,348	5,600	0,928	3,782	7,418
≥18	11,362	0,619	10,149	12,575
Общо	9,625	0,642	8,367	10,883	12,200	4,077	4,209	20,191

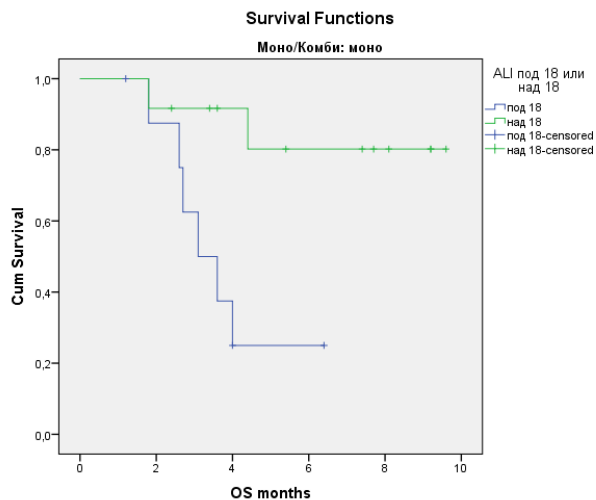


Фигура 18. Каплан-Майер криви за OS при пациенти с ALI<18 и ALI≥18, проспективна група

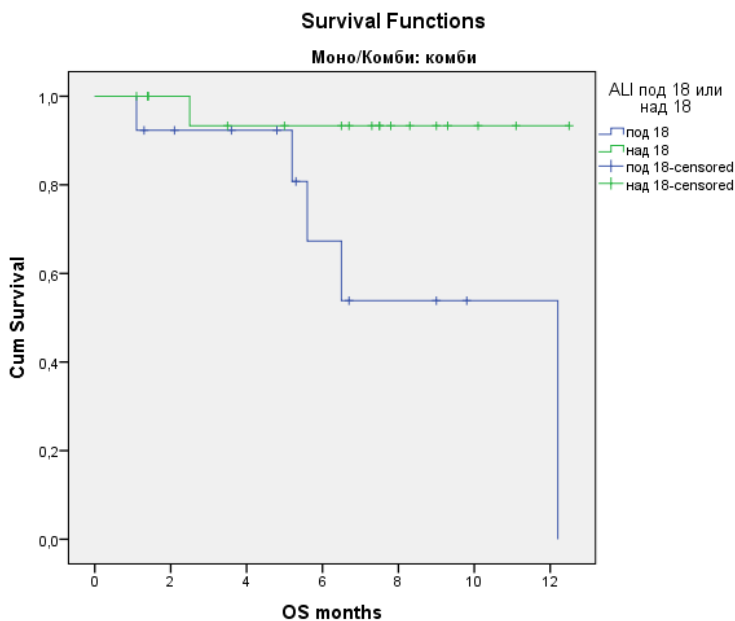
Разгледахме по отделно групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия : ALI скор има влияние върху OS и при групата на моноимунотерапия ($p=0,009$), и на комбинирана химиоимунотерапия ($p=0,024$) (Таблица 52, Фигура 19, Фигура 20). И при пациентите на лечение с моноимунотерапия, и при пациентите с комбинирана химиоимунотерапия, при установяване на ALI≥18 се наблюдава по-дълга обща преживяемост.

Таблица 52. Разпределение на пациентите в две групи – пациенти с $ALI < 18$ и пациенти с $ALI \geq 18$, моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия, проспективна група

Моно/ Комби	ALI под 18 или над 18	Средна				Медиана			
		Оцен- ка	Стан- дарт- на греш- ка	95% Доверите- лен интервал		Оцен- ка	Стан- дарт- на греш- ка	95% Довери- телен интер- вал	
				Най- ниска стой- ност	Горна граница			Най- ниска стой- ност	Горна граница
Моноиму- нотерапия	под 18	3,825	0,569	2,709	4,941	3,100	0,636	1,853	4,347
	над 18	8,354	0,798	6,791	9,917
	Общо	6,690	0,782	5,158	8,223
Комби- нирана хими- оимуноте- рапия	под 18	8,883	1,412	6,115	11,650	12,200	0,000	.	.
	над 18	11,833	0,644	10,571	13,096
	Общо	10,666	0,684	9,325	12,007	12,200	4,080	4,204	20,196



Фигура 19. Каплан-Майер криви за OS при пациенти с $ALI < 18$ и $ALI \geq 18$, моноимунотерапия, проспективна група



Фигура 20. Каплан-Майер криви за OS при пациенти с $ALI < 18$ и $ALI \geq 18$, комбинирана химиоимуноотерапия, проспективна група

Потърсихме кой от всички изследвани маркери за системно възпаление има най-голям прогностичен потенциал. Четирите доказани като значими за общата преживяемост фактори бяха включени в мултивариантен регресионен анализ на Кокс по метода на последователното включване. В резултат от проведенния анализ SII се потвърди като значим прогностичен фактор, когато се разглежда цялата извадка. За пациентите на монотерапия като значим прогностичен фактор се доказва KS, а за пациентите на комбинирана химиоимуноотерапия - SII. ALI има прогностичен потенциал по отношение на OS и при пациентите на моноимуноотерапия, и при пациентите на комбинирана химиоимуноотерапия.

4. Роля на Khorana score, модифициран Khorana score и SII score като прогностични маркери за възникване на тромбози.

Ретроспективна група

Не се доказва статистически значима зависимост между наличието на венозен емболизъм (ДВТ или БЕ) и проучваните скорове ($p > 0,05$) (Таблица 53).

Таблица 53. Зависимост между KS SII и рискът от възникване на венозен тромбоемболизъм (ДВТ и БЕ)

		Венозен емболизъм (ДВТ или БЕ)				p
		не		да		
		n	%	n	%	
KS	1	53	43,1%	5	41,7%	
	2	32	26,0%	3	25,0%	
	3	33	26,8%	3	25,0%	
	4	5	4,1%	1	8,3%	
KS	медиана и интерквартилен размах (25 и 75 персентиля)	2	1-3	2	1-3	0,828
SII	медиана и интерквартилен размах (25 и 75 персентиля)	1343	873-2128	788	676-1839	0,169

Проспективна група

Не се доказва връзка между възникването на венозен емболизъм и изучаваните скорове, което вероятно се дължи на малкия обем на извадката (Таблица 54).

Таблица 54. Връзка между маркерите за системно възпаление KS, mKS, SII, ALI, и възникването на венозен тромбоемболизъм(ДВТ и БЕ)

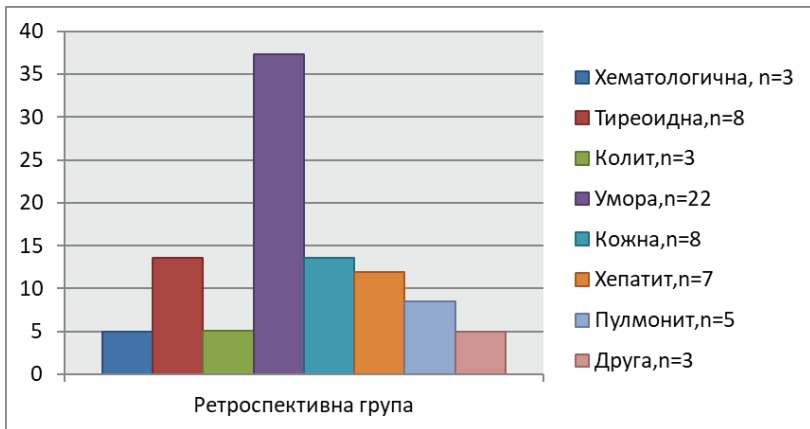
		Венозен емболизъм (ДВТ или БЕ)				
		не		да		
		n	%	n	%	
KS	1	21	42,9%	1	25,0%	
	2	15	30,6%	3	75,0%	
	3	10	20,4%	0	0,0%	
	4	3	6,1%	0	0,0%	
KS	медиана и интерквартилен размах (25 и 75 персентили)	2	1-3	2	1,5-2	0,961
mKS	1	7	14,3%	0	0,0%	
	2	15	30,6%	1	25,0%	
	3	17	34,7%	3	75,0%	
	4	7	14,3%	0	0,0%	
	5	3	6,1%	0	0,0%	
m KS	медиана и интерквартилен размах (25 и 75 персентили)	3	2-3	3	2,5-3	0,808
SII	медиана и интерквартилен размах (25 и 75 персентили)	1523	732-2642	1561	1088,5-2314,5	0,884
ALI	mean; SD	28,0	18,9	10,9	8,1	0,080
ALI под 18 или над 18	под 18	19	38,8%	3	75,0%	0,295
	над 18	30	61,2%	1	25,0%	

5. Честотата и вид на имуномедираните токсичности.

Ретроспективна група

При 59 пациента (43,7%) е установена токсичност, като тя е установена при 27 пациента на моноимунотерапия (50% от тези на монотерапия) и 32 на комбинирана химиоимунотерапия (39,5%). По-често имуномедирана токсичност е наблюдавана при пациенти на моноимунотерапия, въпреки, че разликата между двете групи не достига статистическа значимост ($p=0,074$).

С най-голяма честота е наблюдавана умората (37,3%), следвана от тиреоидната токсичност(13,6%) и кожната токсичност(13,6%) (Фигура 21)



Фигура 21. Видове и процентно разпределение на имуномедираните токсичности, ретроспективна група

Проспективна група

При 6 пациента (11,3%) е установена токсичност, като тя е установена при двама пациента на моноимунотерапия (9,5% от тези на монотерапия) и 4 на комбинирана химиоимунотерапия(12,5%). При пациентите на монотерапия са установени хепатит и хипотиреоидизъм. При тези на комбинираната са регистрирани обрив (при 2 лица), пулмонит, сърбеж.

6. Връзка между маркерите за системно възпаление (KS, mKS, SII и ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с авансирал и метастатичен НДРБД.

Ретроспективна група

Не се доказва влияние на KS и SII като предиктори за ранна смърт в рамките на 6 месеца от започване на първа линия системна терапия ($p > 0.05$).

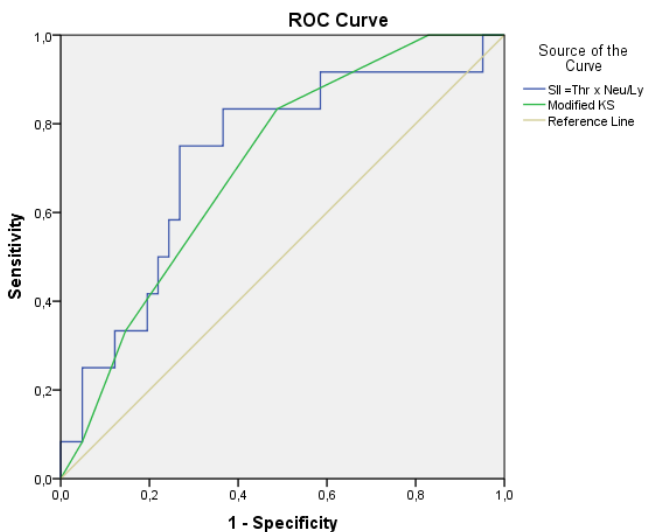
Проспективна група

С бинарен логистичен регресионен анализ тествахме прогностичното значение на SII, ALI, KS и mKS по отношение смърт в рамките на първите 6 месеца от началото на терапията (Таблица 55).

Таблица 55. Прогностично значение на SII, ALI, Khorana score и mKhorana score по отношение смърт в рамките на първите 6 месеца от началото на терапията

	P - value	OR	95% CI	
SII	0,022	1,001	1,000	1,001
mKS	0,040	2,034	1,032	4,009
KS	0,062	1,977	0,967	4,040
ALI	0,156	0,965	0,918	1,014

Не се доказва влияние на ALI скор и KS като прогностични фактори за ранна смърт на пациентите (в рамките на първите 6 месеца от лечението) ($p > 0,05$). Установи се статистически значима връзка между mKS и SII, и риска от ранна смърт: с увеличаване стойността на модифицирания Корана скор с единица, рискът от смърт в рамките на 6 месеца нараства 2,034 пъти ($p = 0.040$); с нарастване на SII с единица, рискът от смърт в първите 6 месеца нараства с 0,1% ($p = 0.022$). С ROC криви потърсихме подходящи прагови стойности за проучваните показатели (Фигура 22).



Diagonal segments are produced by ties.

Фигура 22. ROC-крива за прагови стойности на SII и mKS

По отношение на модифицирания Корана скор, установихме прагова стойност 3 и повече (при чувствителност 83,3% и специфичност 51,2%, площ под кривата 0,705, $p=0,032$), т.е. при нарастване на mKS над 3, рискът от смърт в първите 6 месеца е по-висок. Установи се, че пациентите със стойности на mKS от 3 и повече имат 5,25 пъти по-висок риск от смърт в рамките на първите 6 месеца ($OR=5,250$ 95% CI 1,021-26,984, $p=0,047$).

За SII установихме прагова стойност 2082,5 и повече, при чувствителност 75% и специфичност 73,2% (площ под кривата 0,724, $p=0,019$), това означава, че при стойности на този маркер равни или по-високи от 2082,5, рискът от смърт в първите 6 месеца е по-висок.

Пациентите със SII от 2082,5 и повече имат 8,18 пъти по-висок риск от смърт в рамките на първите 6 месеца от началото на терапията ($OR=8,182$, 95% CI 1,866-35,872, $p=0,005$).

ОБСЪЖДАНЕ

Ракът на белите дробове е социално значимо заболяване, първо по честота и на първо място по смърт сред онкологичните заболявания в световен мащаб. Преобладава недребноклетъчният рак на белите дробове. По-добрата преживяемост при пациентите с авансирал рак на белите дробове през последните десетилетия се дължи до голяма степен на въвеждането на нови лекарствени терапии като таргетна терапия и имунни чекпойнт инхибитори. Имунните чекпойнт инхибитори, като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, се утвърдиха като стандартна първа линия на лечение при пациенти с метастазирал НДРБД без наличие на драйвърни мутации.

В допълнение към класическите клинично-патологични характеристики на първичния тумор и такива от страна на пациента, възпалението, раковата кахексия и имуно-нутритивния статус се очертаха като важни прогностични фактори, тъй като с напредване на онкологичното заболяване се променя и метаболитния, инфламаторен и имунен статус на пациента. С нарастването на разходите за лечение на онкологичните пациенти и необходимостта от прецизирана медицина, установяването на достъпни и лесни за изследване прогностични маркери при лечение на пациентите с имунотерапия става все по-важно.

Настоящото проучване е проведено с цел да се установи дали маркерите за системо възпаление SII, ALI, KS и mKS са релевантни прогностични фактори при пациенти с метастазирал НДРБД, стартирали първа линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия. Като важно допълнение към основната цел е определянето на видовете имуномедирирани токсичности, възникнали в хода на лечение с имунотерапия, и тромботичните инциденти, съпътстващи лечението.

Броят на пациентите, включени в нашия проект (188 пациенти) е съпоставим с броя на пациентите в проучвания, фокусирани върху прогностичната роля на SII и ALI при пациенти с НДРБД, проведени от 2013г досега. По-голям брой пациенти включва анализът на Mountziou и сътр., който разглежда ролята на ALI като прогностичен фактор сред 672 пациенти, лекувани с моноиму-

нотерапия или комбинирана химиоимунотерапия, а Mandaliya и сътр. сравняват прогностичната роля на NLR, LMR, PLR и ALI сред 279 пациенти с НДРБД в стадий IV, получили първа линия на лечение. Други автори, които включват малко по-голям брой пациенти в своето проучване(223 пациенти), са Fang и съавт., които анализират прогностичната роля на NLR, PLR, SII, PNI и HALP при пациенти, получаващи първа линия имунотерапия с PD-L1 инхибитор. Някои от изброените проучвания акцентират върху прогностичната роля на конкретен скор (SII или ALI), докато други сравняват прогностичния потенциал на няколко от индексите. Повечето от изброените проучвания включват хетерогенна пациентска популация, като пациентите са получавали предимно химиотерапия, лъчелечение и таргетна терапия, а по-малък брой проучвания са проведени след навлизането на имунните чекпойнт инхибитори в лечението на метастазиращия НДРБД и включват и пациенти, получили имунотерапия като първа линия на лечение. Другите два индекса, включени в нашия проект – KS и mKS, са изследвани основно като маркери за възникване на венозен тромбоемболизъм, а не като прогностични фактори, което е една от целите на нашия анализ. На базата на данните в литературата, открихме ограничен брой проучвания за ролята на KS като прогностичен фактор при пациенти с метастазиращ НДРБД. В настоящия анализ пациентите са разделени в две групи – ретроспективна (при тези пациенти са проучени SII и KS) и проспективна (при която са изследвани SII, KS, mKS и ALI). Пациентите в двете групи отговарят на едни и същи включващи и изключващи критерии, но при пациентите в проспективната група са изследвани допълнително D-димер и серумен албумин, за да бъдат проучени ALI скор (включва серумен албумин) и mKS (включва D – димер). Установихме сходни клинично-патологични характеристики на пациентите с метастазиращ НДРБД в проспективната и ретроспективната група пациенти според възраст, пол, ECOG статус, тютюнопушене, хистологични подтипове. И в двете групи преобладава мъжкият пол и повечето от пациентите са настоящи или бивши пушачи. Най-често срещаният хистологичен подвид е аденокарциномът(и в двете групи), което корелира с данните

от литературата. Повечето пациенти и в двете групи пациенти са били в добро общо състояние при започване на системната терапия (ECOG 0-1), но част от пациентите са били в ECOG 2, което е едно от предимствата на настоящия проект, тъй като отразява данни от реалната клинична практика, за разлика от клиничните проучвания, в които подборът на пациенти в повечето случаи изключва пациентите с влошено общо състояние.

Голям процент от пациентите и в двете групи са били със съпътстващи заболявания, част от които сърдечно-съдови. Сърдечно-съдовите заболявания и рака на белите дробове споделят общи рискови фактори за възникването си, а именно тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет, напреднала възраст и затлъстяване. Сред сърдечно-съдовите заболявания, регистрирани при пациентите в нашия анализ, са артериална хипертония, исхемична болест на сърцето (ритъмно-проводна форма, преживян миокарден инфаркт, ХИБС), МСБ, хронична венозна недостатъчност, ХЗСН, аортна аневризма, съст. след митрално клапно протезиране.

Установи се сходство по отношение най-честите места за метастазиране: и в проспективната, и в ретроспективната група това са са кости, надбъбреци и плевра. Преимущество на настоящия труд е включването на пациенти с установени мозъчни метастази, за разлика от редица рандомизирани клинични изпитвания, където това не е позволено. И в двете групи (ретроспективна и проспективна) са включени малък процент пациенти с наличие на драйвър мутация, които като първа линия на лечение за III стадий на заболяването са получавали таргетна терапия, и в нашия анализ са проследявани след установяване на IV стадий при започване на първа линия комбинирана химиоимунотерапия. Включени са и пациенти, лекувани в ранен стадий на заболяването с хирургично лечение, някои от които са получавали адювантна химиотерапия. Те са проследени от момента на установяване на метастатична болест и започване на първа линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия. Това до известна степен прави двете групи пациенти – ретроспективна и проспективна, доста хетерогенни, но от друга страна отразява реалната клинична практика в лечението на НДРБД.

В проучване се установи по-голяма честота на тумори с висока експресия на PD-L1 $\geq 50\%$, отколкото е докладвано в литературата, като това се отнася както за ретроспективната (43,7% от пациентите), така и за проспективната група (41,5% от пациентите). За сравнение, при анализ на пробите от туморни блокчета на 4784 пациенти, включени в клиничните проучвания KEYNOTE-001, KEYNOTE-010, и KEYNOTE-024, само 1356 пациенти (28% от всички пациенти) са били с PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

Не установихме съществени разлики по отношение на първоначалните показатели от ПКК и ВМІ преди старта на лечението в ретроспективната и проспективната група. Медианата на D-dimer, който е изследван само в проспективната група, беше 1,13, което е над горната граница на нормата за Клинична лаборатория в АСК УМБАЛ Токуда (D-dimer количествено - норма : 0 – 0,5 мкг/мл).

При сравнение на SII и KS скор в ретроспективната група, установихме, че с повишаване на стойностите на SII, се наблюдава и повишаване на нивата на Khorana score, т.е. наблюдаваме положителна зависимост между двата маркера. Същият резултат наблюдавахме и при проспективната група. Положителната корелация би могла да означава, че и двата маркера се влияят от едни и същи фактори, като агресивна туморна биология, или специфични за пациента фактори като хронично възпаление или имунна дисрегулация. Базирайки се на тази зависимост бихме могли да допуснем, че системното възпаление и имунният отговор са свързани с факторите, които повишават риска от ВТЕ при пациенти с рак. Това може да бъде ценен инструмент за клиницистите при оценката на рисковите профили на пациентите и вземането на по-информирани решения по отношение на тромбопрофилактиката. Установената положителна зависимост между SII и KS може също така да послужи като основа за по-нататъчно изследване на механизмите, свързващи възпалението, имунния отговор и тромботичния риск при пациенти с рак, и потенциално да доведе до нови терапевтични подходи. В допълнение, положителна зависимост беше установена и между SII и mKS, с нарастване на SII нараства и mKS. В проспективната група наблюдавахме силна

по сила и обратна по посока връзка между SII и ALI скор – с нарастване на SII намалява ALI. Обратната по посока връзка може би е отражение на механизмите, посредством които системното възпаление влияе върху влошаване на нутритивния статус на пациенти с рак на белия дроб. С нарастване на групата по KS (според точките KS от 1 до 4) и на mKS(от 1 до 5 точки) нарастват средните стойности на SII и намаляват медианните стойности на ALI, което също подчертава потенциалното взаимодействие между възпаление и тромбоза при пациенти с рак.

В ретроспективната група отговорът към терапията (моноимуно-терапия или комбинирана химиоимунотерапия) е оценен при 116 пациента. Не се установи статистически значима разлика по отношение на отговора, регистриран след приложение на 1-ва линия моно- или химиоимунотерапия, въпреки че честотата на отговор (DCR=CR+PR+SD) е по-висока в групата, получила моноимуно-терапия (89,1%), спрямо групата с химиоимунотерапия(81,5%). Не се установи връзка между KS и SII, и отговора към първа линия терапия - такава не се доказва нито за цялата извадка, нито за двете групи (на моноимунотерапия и комбинирана терапия) по отделно, т.е. не бихме могли да използваме KS и SII като предиктивни маркери за отговор към моно- или комбинирана химиоимунотерапия, базирайки се на тези данни. В проспективната група получихме аналогичен резултат, т.е. не се доказва ролята на SII, KS, mKS и ALI като предиктивни маркери за отговор към първа линия моно-или комбинираната химиоимунотерапия, което корелира с резултатите и на други автори. От общо 22 проучени досега индекси и скорове, единствено при LIPI, NLR, the Hopkins, ALI, EPSILoN и LIPS се установява предиктивна роля, въпреки това е необходимо външно валидиране или потвърждаване на данните посредством проспективни или рандомизирани клинични проучвания[143].

В групата за ретроспективно наблюдение открихме разлики по отношение на медианата на PFS : тя е по-голяма при пациентите на моноимунотерапия, в сравнение с групата на комбинирана химиоимунотерапия. Регресионният анализ на Кокс не потвърди прогностичната роля на KS и SII по отношение на PFS в ретрос-

пективната група, нито за цялата извадка, нито за двете групи поотделно (на моноимунотерапия и на комбинирана химиоимунотерапия), за разлика от данните на Huang и съавт., според които пациенти с НДРБД с високи нива на SII регистрират по-кратки PFS и OS. Посоченият мета-анализ и систематичен преглед, включващ 17 клинични проучвания и 8877 пациенти от САЩ, Япония и Китай, е хетерогенен по отношение на стадий и прагови стойности за SII; анализираният от тези автори данни включват основно пациенти от азиатската раса, и то във всички стадии на РБД (от I до IV). Съществуват различия в подбора на пациентите и при сравнение с други публикации: проучването на Berardi и сътр., което за първи път изследва ролята на SII при пациенти с НДРБД, включва пациенти, получили първа линия химиотерапия или таргетна терапия, което е различна пациентска популация в сравнение с групата пациенти, които ние изследваме (пациенти с първа линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия). В проучването на Guo et al. са включени пациенти от стадий IIIB и IV, които са лекувани с лъчелечение, лъчехимиолечение и химиотерапия, за разлика от нашия анализ, който включва само пациенти в стадий IV, лекувани с моноимунотерапия или химиоимунотерапия.

Метаанализ, включващ 9 ретроспективни проучвания с 2441 пациенти с НРБД от Китай и Япония, доказва по-лоша прогноза при повишен SII, но пациентската популация е хетерогенна, включени са пациенти в стадий от I до IV, лекувани с хирургично лечение, химиотерапия или съчетана лъчехимиотерапия, освен това във включените проучвания е използвана различна прагова стойност за SII.

Друг мета-анализ, включващ отново пациенти от Япония и Китай, с НДРБД и ДРБД, в различни стадии на заболяването, лекувани с оперативно лечение, лъчехимиотерапия, химиотерапия или таргетна терапия (общо 7 проучвания с 2786 пациенти) потвърждава прогностичната роля на повишения SII по отношение по-кратка обща преживяемост, но само едно от проучванията доказва ролята на SII като прогностичен фактор за PFS.

От друга страна, Bjornhart et al. съобщават сходни на нашите резултати : при пациенти, лекувани с имунни чекпойнт инхибитори

като първа линия на лечение в Дания, те установяват корелация между KS и OS, но корелация между KS и PFS не е потвърдена. Не беше установена разлика по отношение на PFS за групите с моно- и комбинирана химиоимунотерапия в проспективната кохорта, въпреки, че медианата на PFS не е достигната в групата с моноимунотерапия. Проучените индекси KS, mKS, SII и ALI не се потвърдиха като прогностични фактори по отношение на PFS в проспективната група. Тези резултати не корелират с данните на Jafri et al., които определят ALI като сигнификантен предиктивен фактор при пациенти с метастазирал НДРБД, но трябва да отбележим, че този анализ включва само пациенти, лекувани с химиотерапия за авансирало заболяване. В проучването на Jafri et al. пациентите с ALI<18 регистрират по-лоши резултати по отношение на PFS и OS, в сравнение с пациентите, при които ALI е над 18 при диагнозата, разглеждани са 173 пациенти, лекувани с химиотерапия като първа линия на лечение. За разлика от резултатите, получени при нашия анализ на данни, Mountzios et al. установяват, че ALI е мощен прогностичен и предиктивен биомаркер при пациенти с авансирал НДРБД, лекувани с моноимунотерапия, но не и при лечение с химиоимунотерапия. Проучванията относно ролята на mKS като прогностичен фактор по отношение на PFS и OS при пациенти с метастазирал НДРБД липсват при справка с литературните източници, което до известна степен затруднява оформянето на изводи и заключения. При разглеждане на резултатите в ретроспективната група на нашия проект, не се доказва значима прогностична роля на SII и KS по отношение на OS, нито за цялата група на ретроспективно наблюдение, нито по отделно в групите на моно- и комбинирана химиоимунотерапия. В групата за проспективно наблюдение KS и mKS се доказва като прогностичен фактор за OS само в групата с моноимунотерапия, като с нарастване на KS скората с единица рискът от летален изход нараства 2,6 пъти. В групата с комбинирана химиоимунотерапия KS не достигна статистическа значимост. С нарастване на mKS с 1 при пациентите на монотерапия, рискът от настъпване на смърт нараства 2,5 пъти. При пациентите на комбинирана химиоимунотерапия факторът не е значим.

Анализирайки данните за проспективната група установихме, че SII е значим прогностичен фактор по отношение на OS за цялата група пациенти, и за пациентите на комбинирана терапия, като рискът от летален изход нараства с 0,1% при нарастване на SII с единица. При пациентите на монотерапия факторът е с гранична значимост. Нашите резултати в групата за проспективно наблюдение се припокриват до голяма степен с данните от проучването на Berardi et al., но там пациентите са получавали като първа линия на лечение химиотерапия или таргетна терапия, докато пациентите в нашия анализ са лекувани с първа линия моно- или комбинирана имунотерапия.

Трябва да отбележим, че в литературата няма определени унифицирани прагови стойности за SII и различните клинични проучвания са използвали различни методи за избор на праговата стойност (ROC криви, cut-off finder, медиана, R package survminer). Това е недостатък на методиката и затруднява обобщаването на данните от множеството клинични проучвания.

Ние се позовахме на първоначалното проучване, което разработва този биомаркер, а именно публикацията на Berardi et al., и разпределихме пациентите в две групи – пациенти със $SII < 1270$ и пациенти със $SII \geq 1270$. В групата на комбинирана терапия се установи значима разлика в преживяемостта между пациентите със SII под 1270, и повече или равно на 1270 ; при пациенти със $SII < 1270$ се регистрира по-добра обща преживяемост, като в групата SII под 1270 няма починали. Такива са и резултатите на Berardi et al., т.е. резултатите в групата за проспективно наблюдение потвърждават прогностичната роля на SII по отношение на OS.

По отношение на ALI скор, изследван в проспективната група и неговата прогностична роля за обща преживяемост, се доказва, че пациенти с ALI скор 18 и повече имат по-дълга OS, отколкото пациентите с пациентите с $ALI < 18$. Освен това, ALI скор има влияние върху OS и при групата на моноимунотерапия, и на комбинирана химиоимунотерапия. Тези наши констатации се потвърждават и от данните, докладвани от Jafri et al. според които пациентите с $ALI \geq 18$ са достигнали по-дълга OS, спрямо пациентите с $ALI < 18$, като отново отбелязваме факта, че в анализа на

Jafri et al. са включени само пациенти, получавали химиотерапия като първа линия на лечение, което не е в съответствие с настоящите препоръки за инициална терапия. За разлика от резултатите, получени в нашия проект, данните на Mountzios et al. показват, че стойности на ALI >18 са асоциирани с по-дълга обща преживяемост при пациенти, получаващи моноимунотерапия, но резултатите не са статистически значими при пациенти на съчетана химиоимунотерапия.

Анализирайки данните за възникнали тромботични инциденти в ретроспективната и проспективната група, не се потвърди предиктивна роля на KS, mKS, SII, ALI по отношение на възникването на венозен емболизъм/ДВТ или БЕ/. Най-вероятно това се дължи на факта, че повечето тромботични инциденти остават клинично неразпознати или се случват в амбулаторни условия. Венозната емболия често може да бъде диагностицирана по друг повод, например при провеждане на КАТ за стадиране за онкологичното заболяване, а 60-70% от фаталните БЕ се установяват пост мортем, а повечето от случаите на ВТЕ при пациентите с рак се откриват инцидентно. Нашите данни включват ДВТ и БЕ, които са открити или случайно, при контролно проведен КАТ за проследяване на ефекта от лечението, или по повод клиника на ДВТ. Възможно е известен брой пациенти да не са диагностицирани с венозен тромбоемболизъм, ако не са проявили симптоматика. Нашият доклад отразява данните от реалната клинична практика, според която преди започване на системно противотуморно лечение не се провежда селекция на пациентите на базата на повишен риск от венозни тромбози. Това е един от недостатъците на проучването, тъй като при подобни ретроспективни проучвания с фокус върху факторите за възникване на ВТЕ и неговата честота, задължително е било провеждане на поне едно ултразвуково съдово изследване или КАТ пулмо-ангиография в първите 6 месеца от поставянето на онкологичната диагноза. Друга предполагаема причина за малкият брой диагностицирани ВТЕ е малкият обем на извадката.

Разгледахме честотата и вида на имуномедираните токсичности, регистрирани по време на лечението, поотделно в ретроспективната

и проспективната групи. Прилагани за лечение са имунни чекпойнт инхибитори - анти - PD-1 инхибитори(пембролизумаб, ниволумаб), анти-PD-L1 инхибитори(атезолизумаб), и анти - CTLA-4 моноклонални антитела (ипилимумаб). Сред проследяваните от нас пациенти отсъстват такива с хронични инфекции (вирусни или туберкулоза), както и пациенти с неконтролирани автоимунни заболявания. В ретроспективната група не са включени пациенти, които са лекувани с комбинирана химиоимунотерапия с анти-PD-1/анти - CTLA-4 инхибитор, т.к. тази терапевтична схема не беше обобрена за лечение по време на разглеждания период. В проспективната група са включени 4 пациенти на комбинирана химиоимунотерапия с двойна имуноблокада. Установяването и разграничаването на имуномедираните токсичности често може да бъде предизвикателство за клиницистите, тъй като симптомите могат да бъдат определени като такива, свързани с онкологичното заболяване.

Периодът на проследяване в ретроспективната група е по-голям, поради което и честотата на регистрираните имуномедираните токсичности е по-голяма - 43,7% спрямо 11,3% в проспективната група. Не се откри разлика в честотата на имуномедираните токсичности в групите на моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия. Според нашето проучване, в литературата съществуват ограничен брой данни относно разликата между вида и честотата на имуномедираните токсичности при пациенти, лекувани с моноимунотерапия в сравнение с пациентите, получаващи химиоимунотерапия.

В ретроспективната група сме наблюдавали с най-голяма честота умора, следвана от тиреоидна токсичност и кожна токсичност. Всички пациенти с имуномедирана тиреоидна дисфункция, проследявани в ретроспективната група, са с установен хипотиреоидизъм, някои от пациентите са провеждали субституираща терапия с левотироксин. Не сме регистрирали случаи на хипертиреоидизъм. По данни на литературата, първичният хипотиреоидизъм е най-често срещаната имунообусловена щитовидна ендокринопатия.

Имуномедираните кожни нежелани лекарствени реакции са най-честите странични ефекти от приложението на имунотерапия по литературни данни (>50%, от всички степени), но рядко са

от висока степен и обикновено не препятстват продължаването на лечението. Поради това, че най-често кожните реакции са от лека степен и не влошават качеството на живот, много често пациентите не съобщават за тях на лекуващия онколог, което може да е оказало влияние върху процента регистрирани кожни нежелани лекарствени реакции в нашия проект. Кожната токсичност, която сме наблюдавали по време на лечението на пациентите в ретроспективната група, включва обрив, сухота на кожата, сърбеж, булозни изменения, витилиго, като при един от пациентите тежката и симптоматична кожна токсичност е причина за преустановяване на лечението с имунотерапия, а при друг пациент е регистрирана кожна токсичност 3 ст. според СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.6.0. При останалите пациенти кожната токсичност е овладяна посредством локални и симптоматични средства.

Умората е често срещана нежелна лекарствена реакция, свързана с лечението с имунни чекпойнт инхибитори. Въпреки това, голям метаанализ, включващ 60 клинични проучвания и 41 435 пациенти показва, че химиотерапията по-често причинява умора от всякаква степен, отколкото лечението с имунотерапия, и при пациенти, лекувани с комбинирана химиоимунотерапия, водеща по отношение на възникването на умора е ролята на химиотерапията[90]. В ретроспективната група пациенти на нашия проект, най-честата докладвана НЛР е умората, но трябва да отбележим, че причина за този симптом много често е самото онкологично заболяване.

В ретроспективната група пациенти сме наблюдавали други имуномедиирани НЛР с малка честота, сред които хематологична токсичност (тромбоцитопения, левко- и гранулоцитопения), имуномедиирани колит, хепатит, трансаминит, пулмонит, панкреатит, сухота в очите. При по-голямата част от пациентите НЛР са били от малка степен и са овладяни със симптоматични средства. При част от пациентите се е наложило приложение на кортикостероидна системна терапия. При един от пациентите лечението е преустановено поради имуномедииран хепатит и при друг пациент лечението е преустановено поради имуномедииран пулмонит. При един от пациентите наблюдавахме ЦНС токсичност, свърза-

на с приложената имунотерапия, която не можахме да дефинираме категорично.

За разлика от останалите публикации до момента, ние търсим връзка между маркерите за системно възпаление (KS, mKS, SII и ALI) и ранна смърт (в рамките на 6 месеца от стартиране на системната терапия) при пациенти с авансирал и метастатичен НДРБД. Съществуват ограничен брой данни в литературата относно ролята на KS като предиктор за ранна смърт при пациенти с аденокарцином на белите дробове, получаващи първа линия химиотерапия: по-високият брой точки според Корана скор определя по-висок риск от смърт в първите 4 месеца от проведеното лечение [176]. Сред нашата кохорта пациенти в ретроспективната група не се установи влияние на KS и SII като предиктор за ранна смърт. Не се доказва влияние на ALI скор и KS като прогностични фактори за ранна смърт на пациентите (в рамките на първите 6 месеца от лечението) в проспективната група. В проспективната група открихме връзка между mKS и SII, и риска от ранна смърт: с увеличаване стойността на модифицирания Корана скор с единица, рискът от смърт в рамките на 6 месеца нараства 2,034 пъти; с нарастване на SII с единица, рискът от смърт в първите 6 месеца нараства с 0,1%. Пациентите с по-високи стойности на всеки един от тези маркери поотделно могат да бъдат определени като високорискови и могат да бъдат подложени на по-внимателно наблюдение и по-агресивно лечение. Това е от особена важност при пациенти чиито тумори са с висока експресия на PD-L1 $\geq 50\%$, където определянето на по-лоша прогноза и риск от ранна смърт (на базата на повишени mKS и SII), би помогнало за интензифициране на лечението и приложение на комбинирана химиоимунотерапия.

Потърсихме подходящи прагови стойности за mKS и SII във връзка с прогнозата за ранна смърт в рамките на 6 месеца от стартиране на системна терапия. По отношение на модифицирания Корана скор, установихме, че праговата стойност е 3 и повече, т.е. при нарастване на mKS над 3, рискът от смърт в първите 6 месеца е по-висок. За SII установихме прагова стойност 2082,5 и повече, това означава, че при стойности на този маркер равни или по-високи от 2082,5, рискът от смърт в първите 6 месеца е по-голям.

ИЗВОДИ

1. Установеното сходно разпределение на пациентите от двете групи /моноимунотерапия и комбинирана химиоимунотерапия/ по пол, общо състояние според скалата на ECOG, тютюнопушене, съпътстващо сърдечно-съдово заболяване и преживяна Covid-19 инфекция намалява вероятността за пристрастие (bias) при анализиране на данните и осигурява по-добра интерпретация и сравняване на резултатите между групите.
2. Установи се положителна зависимост между SII и Khorana score, както и между SII и модифицирания Khorana score: при повишаване на стойностите на SII, се наблюдава и повишаване на нивата на Khorana score, и съответно на модифицирания Khorana score. Тъй като SII основно се разглежда като маркер за системно възпаление, а KS и mKS са най-добре проучени като маркери за възникване на тромбози, взаимовръзката между тях е потвърждение на хипотезата за взаимосвързаност между възпалението и тромботичния риск.
3. Установи се отрицателна зависимост между ALI и останалите маркери (KS, mKS и SII) : при покачване на стойностите на KS, mKS и SII, се наблюдава намаляване на стойностите на ALI скор. Тъй като ALI е маркер, който отразява раковата кахексия и нутритивния статус на пациентите, подобренieto на BMI и хипоалбуминемията биха довели до покачване на ALI и намаляване на SII, KS mKS, като по този начин и тромботичният риск би бил по-нисък.
4. Не се установи статистически значима връзка между KS и SII, и отговора към първа линия терапия (ретроспективна група), както и между KS, mKS, SII, и ALI, и отговора към 1-ва линия терапия (проспективна група), поради което не би могло да се препоръча използването на маркерите за системно възпаление KS, mKS, SII и ALI като предиктивни фактори за отговор към първа линия имунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия.

5. Установи се потенциал на KS и mKS да бъдат използвани като прогностични фактори за OS при пациенти, лекувани с първа линия моноимунотерапия в проспективната група, но данните от ретроспективната група не показаха значима зависимост между KS и OS и е необходимо бъдещо уточняване.
6. Установи се, че SII би могъл да бъде използван като прогностичен фактор по отношение на OS при пациенти, получаващи първа линия комбинирана химиоимунотерапия, тъй като при пациенти със $SII < 1270$ се регистрира по-дълга OS в сравнение с пациентите със $SII \geq 1270$. Противоречието в данните в ретроспективната и проспективната група на анализа налага провеждане на по-задълбочено проспективно проучване за потвърждаване на тази хипотеза.
7. Установи се, че ALI има потенциала да бъде надежден прогностичен фактор за OS при пациенти с метастатичен НДРБД, лекувани с първа линия моноимунотерапия или химиоимунотерапия, тъй като пациентите със стойности на $ALI \geq 18$ демонстрират по-дълга OS в сравнение с тези с $ALI < 18$. Този маркер е формиран посредством изследване на леснодостъпни и бързи лабораторни показатели и би могъл да получи приложение в клиничната практика.
8. Не се потвърди прогностичната роля на KS, mKS, SII, ALI по отношение на възникването на венозен тромбоемболизъм (VTE - ДВТ и /или БЕ) при пациенти с метастатичен НДРБД, получаващи първа линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия. Най-вероятно липсата на статистическа достоверност се дължи на наличието на асимптоматични венозни тромбози, които остават неразпознати и недиагностицирани от клиницистите, както и на сравнително малкия брой пациенти, включени в анализа. Полезно за практиката би било насочено да се търсят симптоми на ДВТ и БЕ, и пациентите да бъдат информирани за възможните рискове от възникване на VTE.

9. При пациентите, получаващи първа линия моноимунотерапия и при пациентите, лекувани с първа линия комбинирана химиоимунотерапия за метастазирал НДРБД, се наблюдават сходни по вид и честота имуномедиранни токсичности. Поради факта, че с най-голяма честота са наблюдавани умора, тиреоидна токсичност и кожна токсичност, е уместно преди започване на лечение с имуноен чекпойнт инхибитор (със или без химиотерапия), в клиничната практика да се въведе рутинно тестване на нивата на TSH, за да бъде улеснено диагностицирането на потенциална тиреоидна имуносвързана токсичност в хода на лечението.
10. Бе установено, че при пациенти с повишени стойности на $mKS \geq 3$ и $SII \geq 2082,5$ рискът от смърт в първите 6 месеца е по-голям, това може да насочи към ескалиране на терапията (приложение на комбинирана химиоимунотерапия) дори при висока PD-L1 експресия ($PD-L1 \geq 50\%$).

ПРИНОСИ

Научни приноси с оригинален характер

1. За първи път в света се проучва ролята на mKS и SII като фактор за възникване на ранна смърт (в рамките на 6 месеца от започване на моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия) при пациенти с метастазирал НДРБД.
2. За първи път в България е проучена ролята на маркерите за системно възпаление SII , KS , mKS и ALI като прогностични фактори за PFS , OS и туморен отговор при пациенти с метастазирал НДРБД, получили 1-ва линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия.
3. За първи път в България се изследва ролята на SII , KS , mKS и ALI по отношение на риска от възникване на тромбози.
4. За първи път в България се провежда проучване с проспективно наблюдение на пациенти с метастатичен НДРБД с

изследване на албумин и D-димер от кръв , преди започване на системна терапия, което е възможно да се превърне в рутинно в практиката , с цел оценка на раковата кахексия и определяне на риска от възникване на тромбози.

5. За първи път в България се проучват и описват честотата и вида на имуномедираните токсичности в хода на лечение от 1-ва линия моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия при пациенти с НДРБД.

Приноси с научно-практически характер

1. Негативната прогностична роля на нарастването на KS и mKS по отношение на OS сред пациенти с метастатичен НДРБД, лекувани с моноимунотерапия, би могло да послужи за селекция на пациенти с висока експресия на PD-L1 \geq 50%, при които е удачно назначаване на комбинирана химиоимунотерапия с цел оптимизиране на терапевтичните резултати.
2. Доказа се негативната прогностична роля на нарастването на SII по отношение на OS при пациентите, лекувани с комбинирана химиоимунотерапия.
3. Доказа се достоверната роля на ALI скор по отношение на обща преживяемост при пациентите на лечение с моноимунотерапия, както и пациентите с комбинирана химиоимунотерапия, в проспективно проследените пациенти, като по-дълга обща преживяемост се наблюдава при пациенти с ALI \geq 18. Тези резултати биха могли да дадат основание за по-машабно проспективно проучване с цел валидиране на този маркер при пациенти с метастатичен НДРБД, провеждащи първа линия имунотерапия или химиоимунотерапия, включително изграждане на алгоритъм за клинично поведение.
4. Доказа се по-висок риск от ранна смърт в рамките на първите 6 месеца от лечение с моноимунотерапия или комбинирана химиоимунотерапия при пациенти със стойности на mKS от 3 и повече, и пациенти със SII от 2082,5 и повече.

Поради това mKS и SII се очертават като потенциални клинични предиктори за селектиране на пациенти с неблагоприятна прогноза, което налага активно и стриктно проследяване с оглед своевременни терапевтични действия.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

Публикации в научни списания във връзка с дисертационния труд

1. Арабаджиев ,Ж., Т. Златанова , К. Орешков. Рак на белите дробове – от диагнозата до лечението. Съвременни методи и персонализирани терапевтични подходи при недребноклетъчните хистологични варианти, Medicart , 2018 , брой 5, стр.22-30, ISSN 1312-9384
2. Златанова,Т.,Ж.Арабаджиев. (Р)еволюция в лечението на недребноклетъчния рак на белите дробове – мит или реалност?, Мединфо, 2021, брой 04, стр.84-92, ISSN 1314-0345
3. Бейхан, Ш., Т.Златанова, Ж.Арабаджиев. Комбинирана химио-имунотерапия и двойна имунотерапия при метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб – съвременни стандарти, Medical magazine, 2022, брой 3, стр.38-42, ISSN 1314-9709
4. Златанова,Т., Ж.Арабаджиев, Е.Насева, Маркери за системно възпаление при лечение с имунотерапия на пациенти с метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове – собствен опит , Pro medic, 2024,3,4-10

Участие в научни форуми

1. Златанова Т., Съдова токсичност при приложение на противотуморна лекарствена терапия, 3-ти Национален конгрес по ангиология, 5 - 6.04.2024, Гранд Хотел Милениум, София. Невросонология и мозъчна хемодинамика. 2024; suppl.1,
2. Златанова Т., Имунотерапия при белодробен карцином - настояще и бъдеще, Академия по молекулярна

- патология и персонализирана медицина , 4-6.04.2024, х-л Рамада, София
3. Zlatanova T., Updates in the NSCLC treatment, Implementation of the Molecular Target Treatment and Immunotherapy in Solid Tumors, 27.01.2024 г. , Thessaloniki, Greece
 4. Zlatanova T., Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC, 4th Thoracic Cancer Academy (CECOG), 19-20 January 2024, Zagreb, Croatia
 5. Златанова Т., Имуноонкологични акценти в лечение-то на торакалните тумори - отзвук от WCLC и ESMO 2023, Конференция Ю 365 v.3, 24-26 ноември 2023, Hilton, София
 6. Златанова Т. Маркери за системно възпаление и ефективност на имунотерапията при пациенти с метастатичен НДРБД , Научна среща : Всеобхватно поведение в съвременното лечение на торакалните тумори , Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда - 16.06.2023 - 17.06.2023
 7. Златанова Т., Венозен тромбоемболизъм и рак - гледната точка на онколога, Трета научна конференция ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 11-14 май 2023 г, хотел Аква Парадайз, Несебър
 8. Zlatanova T., Markers of Systemic Inflammation and Effectiveness of Immune Therapy in Patients with Lung Cancer, Implementation of the Molecular Targeted Treatment and Immunotherapy in Solid Tumors, Hellenic and International Society of Molecular Targeted and Personalized Treatments, 21.01.2023, Thessaloniki, Greece