

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ - ЕАД
СОФИЯ

КЛИНИКА ПО ХИМИОТЕРАПИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

Д-р Наталия Чилингирова

РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ - ИНДИВИДУАЛИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„Доктор“

Професионално направление: 7.1 Медицина

Научна специалност: Медицинска Онкология

Научни ръководители:

Проф. Д-р Галина Куртева, дм

Чл. Кор. Проф. Д-р Драга Тончева, дбн

Научни консултанти:

Д-р Данаил Дамянов

Доц. Мирчо Вуков

София

2015

Дисертационният труд е написан на 167 стандартни машинописни страници и е онагледен с 41 фигури и 48 таблици. Библиографията съдържа 245 литературни източници.

Докторантът работи като асистент в Клиниката по Химиотерапия на СБАЛ по Онкология ЕАД гр. София.

Дисертантът е отчислен с право на защита по решение на НС към СБАЛО по Онкология ЕАД със заповед N 3-232/23.07.2015.

Публична защита на дисертационния труд ще се състои на 14.03.2016 г. от 14.00 часа в аулата на СБАЛО ЕАД, ул. Пловдивско поле 6, гр. София.

Рецензенти:

Проф. д-р Галина Петрова Куртева, дм, СБАЛ по Онкология ЕАД

Чл. кор. проф. д-р Драга Иванова Тончева, дбн, МУ София

Проф. д-р Данаил Борисов Петров, дмн, СБАЛББ “Св. София”

Проф. д-р Здравка Гърдева Валерианова, дм, СБАЛ по Онкология ЕАД

Проф. д-р Стоян Ганчев Лалчев, дм, МУ София

Материалите по защитата се намират на разположение в научния отдел на СБАЛ по Онкология ЕАД , ул. „Пловдивско поле“ № 6, гр. София.

Съдържание

4	ВЪВЕДЕНИЕ
8	ЦЕЛ
8	ЗАДАЧИ
10	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:
21	РЕЗУЛТАТИ:.....
26	Факторен анализ за надеждност на въпросника:
41	Резултати от генетичен анализ.
51	ДИСКУСИЯ
60	ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД
61	НАУЧНИ ИЗЯВИ.....

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на белите дробове е на първо място по заболяемост и водеща причина за смърт при мъжете, като съществува тенденция за непрекъснато нарастване на честота и при жените. В началото на 20-ти век ракът на белите дробове е бил сравнително рядко заболяване, докато в края на века той се превръща в едно от най-тежките и чести онкологични заболявания.

Ракът на белите дробове е социално значимо заболяване, поради широкото разпространение, водещо до икономически, социални и демографски щети, като броят на заболялите се изравнява с броя на починалите. По данни на Globocan за 2012 г. в света са регистрирани 1.8 милиона нови случаи, като стандартизираната заболяемост е 53,5/100 000 за централна и южна Европа. За същия период са отчетени 1.59 милиона, /19.4% от всички/ смъртни случаи.

В България ракът на белия дроб е най-честото злокачествено заболяване при мъжете и е седмо по честота при жените като представлява 18.9 % от всички злокачествени заболявания при мъжете и 4.8 % от тези при жените. През 2011 г. са регистрирани 3757 нови случаи, от които 82 % са при мъжете. Фактическата заболяемост е 86.1 на 100 000 мъже и 17.9 на 100 000 жени.

Ракът на белия дроб е заболяване с многофакторна етиология като синергични взаимодействия между рисковите фактори могат да окажат съществено значение върху заболяемостта. Общо признатите рискови фактори с главно значение за рака на белия дроб са тютюневия дим и експозицията на индустриални вредни агенти. Главните рискови фактори могат да бъдат обособени в 4 основни групи: канцерогени на тютюневия дим, радиация, химически канцерогени, азбест и неговите производни. Със замърсяване на въздуха и на околната среда са свързани 1 до 2 % от всички случаи на рак на белия дроб. Независимо от това вероятно съществуват и индивидуални особености на отговора към респираторни канцерогени.

През 2015 световната здравна организация (WHO) представи нова класификация на туморите на белия дроб, плеврата, тимуса и сърцето, която добавя редица съществени промени към съществуващата до момента класификация от 2004. Най-важните промени в това издание включват използването на имунохистохимия за класифицирането, акцент върху генетичните проучвания, в частност интегрирането на молекулярното тестване за персонализирането на лечебните стратегии при пациенти с авансирал белодробен карцином, нова класификация за малките биопсии и цитология подобна на тази, предложена през 2011 от Асоциацията за изследване на белодробния карцином, Американското торакално дружество и Европейското респираторно дружество (Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society), напълно различен подход към

белодробния аденокарцином, ограничаване на диагнозата за гигантоклетъчен карцином само до резецирани тумори, при които липсва ясна морфологична и имунохистохимична диференциация с рекласификацията на оставащите предходни субтипове на гигантоклетъчния карцином в различни категории, прекласифициране на плоскоклетъчните карциноми в кератинизиращ, некератинизиращ и базалоиден субтипове с некаратинизиращите тумори, изискващи имунохистохимично доказателство за сквамозна диференциация, групиране на невроендокринните тумори в една категория, добавянето на NUT карцинома, промяна на термина склерозиращ хемангиом със склерозиращ пневмоцитом, промяна на името хамартом с “пулмонален хамартом,” създаване на група от PECоматозни тумори, която включва лимфангиолеиомиоматоза, доброкачествена PECома (със светлоклетъчен тумор като вариант) и малигнена PECома, добавя се пулмоналният миксоиден сарком с EWSR1-CREB1 транслокация, добавят се миоепителиома и миоепителния карцином, при който се среща EWSR1 генно пренареждане, добавя се болестта на Erdheim-Chester към лимфопролиферативните тумори и група от тумори с ектопичен произход като герминативно клетъчните тумори, интрапулмоналният тимом, меланома и менингиома.

Все по-голямо значение се отдава и на ролята на генетиката при карцинома на белия дроб. Редица генетични и епигенетични промени на молекулно ниво са необходими за трансформиране на нормалния бронхиален епител в рак на белия дроб. Тези молекулни промени възникват в резултат на нарушение в основни регулаторни механизми на клетката и промени в контрола на регулацията на растежа. От основните три класа на човешките онкогени, протоонкогените и туморните супресорни гени вземат участие в карциногенезата на рака на белия дроб. Основна задача на раковия геномен анализ е идентифицирането на онкогени, които по дефиниция носят драйвър мутации. Изясняването на молекулярните механизми подлежащи в биологията на рака на белия дроб, доведе до класифицирането му по молекулярни субтипове с висока степен на доказателственост (SOE) и със средна до ниска степен на доказателственост (SOE).

Най-добре проучена и с широко приложение в клиничната практика е фамилията HER/erbB онкоген. В лечението на рака на белия дроб появата на тирозин киназните инхибитори (ТКИ) е свързано с разкриване ролята на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). При пациенти с положителни мутации на EGFR (делеция на екзон 19 и точкова мутация в екзон 21 L858R), лекувани с ТКИ (erlotinib, gefitinib или afatinib) обективното повлияване достига до 70%. Това е близо два пъти по-добър отговор в сравнение с болни, провели химиотерапия. Други EGFR мутации (напр., T790M и инсерция в екзон 20) са свързани с много по-слаб отговор или водят до резистентност към ТКИ.

Ролята на един от най-често мутиралите онкогени при рака на белия дроб - KRAS, принадлежащ към семейството RAS онкогени, е противоречива. Предполага се, че KRAS мутациите са негативен предиктор за ползата, както от адювантна химиотерапия, така и от анти-EGFR-насочени терапии. KRAS мутацията е обичайно взаимноизключваща се с EGFR мутациите и ALK транслокацията. KRAS мутациите са и прогностичен фактор за по-лоша преживяемост, независимо от терапията.

Неговата Транслокация в хромозома 2 на анапластична лимфом киназа (ALK) е предиктивен фактор за чувствителност към лечение с ТКИ. Най-обичайното ALK пренареждане в NSCLC е EML4-ALK с честотата от 2 до 7%. Crizotinibe е първият, одобрен от федералната лекарствена агенция на САЩ (FDA) ALK-ТКИ за локално авансирал или метастатичен NSCLC при пациенти с ALK позитивни тумори. Само молекулярното тестване може със сигурност да определи мутациите, свързани с отговора или резистентността към таргетна терапия. Освен това EGFR, KRAS и ALK мутациите са почти винаги взаимно изключващи се.

Така променящият се алгоритъм на лечение на недребноклетъчния рак на белите дробове дава нова надежда за подобряване на лечебните резултати. Чрез фармакогенетични изследвания вече са идентифицирани много гени, отговорни за отговора към лечение. Познанията за фармакогеномиката правят възможно приложението на лекарства съобразно генетичния профил на отделния индивид. Освен по отношение на ефикасността фармакогенетиката спомага и за откриването на пациенти, при които е възможно да си появи тежка токсичност на определени цитостатици, което е нарушение в детоксикацията на организма в следствие на генетичен полиморфизъм. Получените до момента доказателства за нарушена функция на ДНК не са еднозначни, което прави рака на белия дроб диагностично и терапевтично предизвикателство.

Правилният подход при пациенти с рак на белия дроб изисква правилна диагностика, екипен подход, приложение на различни лечебни методи. Терапевтичното поведение при първичния белодробен карцином се определя от стадия на заболяването, хистологичната характеристика и общото състояние на болния, а през последните години се обръща особено внимание на качеството на живот, както и активното участие на пациента в процеса на лечение. В ерата на научни открития и авангардни терапии мнението и отношението на пациента придобиват все по-голямо значение, защото са величини, неизследвани до момента, но несъмнено приемани за фактор при оценката на отговора към терапията и дори приживяемостта при онкологично болните. Затова болният става определяща страна в процеса на лечението като се определят нуждите и отношението на пациента към лекарствената терапия на рака на белите дробове, как те са свързани с характеристиката на пациента и динамиката в тях в хода на лечението. Играят роля включително и в поведението на боледуване/здравното

поведение. Поведението на боледуване е вероятно интегрална част от картината на болестта. Допуска се влияние не само върху това как индивидът обичайно реагира или се държи когато е болен, но и върху изход от болестта/терапията, търсене на помощ, придържане към предписанията и качеството на живот. Качеството на живота (QoL) става крайъгълен камък в онкологичната практика с увеличаване на броя на новодиагностицираните пациенти и след подобряване на преживяемостта. Според редица проучвания, изследвали значението на отношението на пациента към прилаганото му лечение, пациентите имат различни очаквания от провежданата химиотерапия и те не винаги могат да бъдат точно определени от лекаря. В лечението на напредналия рак е изключително важна способността на лекаря точно да определи нагласата на пациента към лечението. Лекарите трябва да бъдат наясно, че желанието на пациента за по-голяма продължителност на живота отколкото за облекчаване на симптомите, може да бъде много по-голяма, отколкото първоначално преценената. Изборът на терапия се извършва след първоначална оценка на състоянието, като се вземат предвид различни фактори: естество, продължителност и тежест на състоянието; възраст, личностни особености и нагласи на пациента. Всички проучвания, занимаващи се с темата за отношението на пациента към прилаганото му лечение, извеждат на преден план значението на нагласата на болния към съответната терапия и макар да не предлагат еднозначен отговор, поставят въпроса за нейното влияние върху изхода от лечението и преживяемостта. Затова стойността, която има пациентът става придобива водещо значение.

От направената литературна справка се установяват редица спорни и неизяснени въпроси, касаещи съвременното лечение на белодробният карцином:

- Не са изяснени структурата и индивидуалните особености на пациентите с белодробен карцином в извадка от българската популация, сравнени с предишни проучвания.
- Не са провеждани детайлни генетични проучвания на пациентите с белодробен карцином в българската популация и тяхното влияние върху ефекта от лечението.
- Не е анализирано отношението на пациентите с белодробен карцином към прилаганото им лечение и диагностиката и неговото значение за изхода от терапията и общата преживяемост.

ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се оптимизира и индивидуализира ефективността на диагностиката и лечението при карцинома на белия дроб чрез оценка на отношението на пациентите към лечението и изследване на генетични сигнатури на туморите.

ЗАДАЧИ

За постигане на тази цел си поставихме следните **задачи**:

1. Изследване на отношението и нагласата на пациенти с диагностициран карцином на белия дроб от българската популация към прилаганото им лечение, изграждане на скала за оценка на това отношение и определяне дали отношението на пациента оказва влияние върху общата преживяемост. **За целта** е необходимо:
 - 1.1. Да се разработи скала за оценка на отношението и нагласата на пациента към терапията и определяне на нейната надеждност и функционалност и извеждане на фактори, характеризиращи отношението на пациента.
 - 1.2. Да се определи наличието или липсата на промяна в отношението на пациента към терапията преди започване на лечение и след провеждане на няколко курса (4-6) химиотерапия.
 - 1.3. Да се определи дали нагласата на пациента е повлияна от нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от провежданата химиотерапия.
 - 1.4. Да се проведе анализ на следните фактори: хистологичен тип, стадий на заболяването, възраст при диагноза, пол за всички пациенти от 4

онкокологични центъра в България /СБАЛО ЕАД, КОЦ Стара Загора, КОЦ Хасково, МБАЛ Сердика/.

- 1.5. Да се анализира избора на първа линия химиотерапия спрямо хистологичната диагноза и съпоставка с общоприетите стандарти за лекарствено лечение на онкологичните заболявания в страната.
 - 1.6. Да се определи дали отношението на пациента оказва влияние върху едногодишната обща преживяемост.
-
2. Изследване на **генетичните сигнатури** и техните фармакогенетични варианти при група от 20 болни с НДРБД и отношението им към общата преживяемост и прилаганата терапевтична схема на първа линия при тези болни чрез:
 - 2.1. Изолиране на геномна туморна ДНК от парафинови блокове (FFPE проби), определяне на нейното качество и инициране на ДНК банка;
 - 2.2. Провеждане на екзонно секвениране на гени от карциномния панел с нова генерация секвенатор MiSeq при пациенти с NSCLC;
 - 2.3. Определяне молекулните подтипове на НДКБК;
 - 2.4. Търсене на варианти (полиморфизми >1%) с фармакогенетично значение.
 - 2.5. Установяване ролята на генетичните нарушения за туморната прогресия;

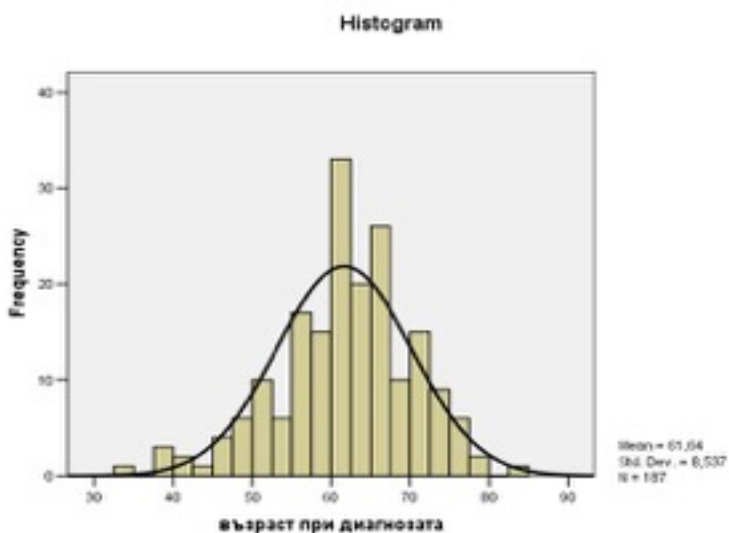
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

Материали:

Това е проспективно проучване върху 187 пациенти с хистологично доказан карцином на белия дроб в различни стадии и с различни хистологични подтипове за периода 11.2012-01.2014 в четири онкологични центъра в България: СБАЛО ЕАД София, КОЦ Стара Загора, МБАЛ Сердика София, КОЦ Хасково. Спрямо документацията на анализираниите болни пациентите са разпределени по пол, възраст при диагноза, хистологичен тип и стадий, рискови фактори, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, НЛР в следствие на терапията, мутационен статус.

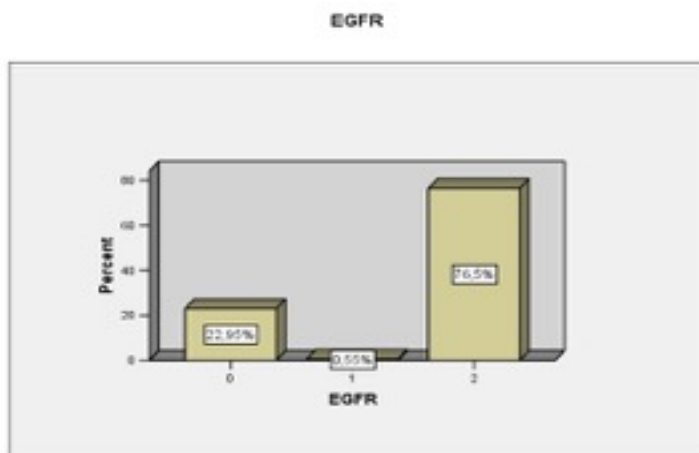
От 187 пациенти с хистологично верифициран карцином на белия дроб, попълнили въпросника в четирите онкологични центъра, 149 (79.68%) са мъже и 38 (20.32%) са жени, което съответства на общоприетите тенденции ръкът на белия дроб да е с по-голяма честота сред мъжете.

Средната възраст при поставянето на диагнозата е 61.6 години, като най-младият пациент е на 34 години, а най-възрастния, попълнил въпросник, на 83 (Фиг. 1).



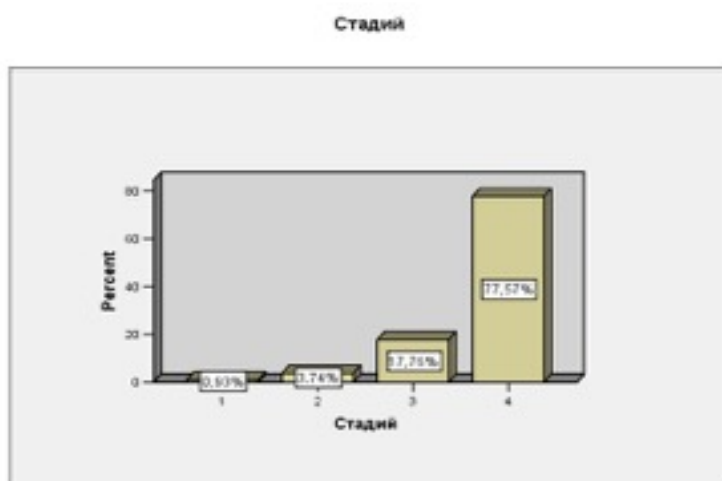
Фиг. 1 Разпределение на пациентите по възраст.

За изследваните 187 пациенти при 1 (0.5%) е открита мутация в EGFR гена, 140 или 74.9% са с негативен мутационен статус и при 42 (22.5%) такова изследване не е провеждано. (Фиг. 2)



Фиг. 2 Честотно разпределение на пациентите спрямо мутационния статус.

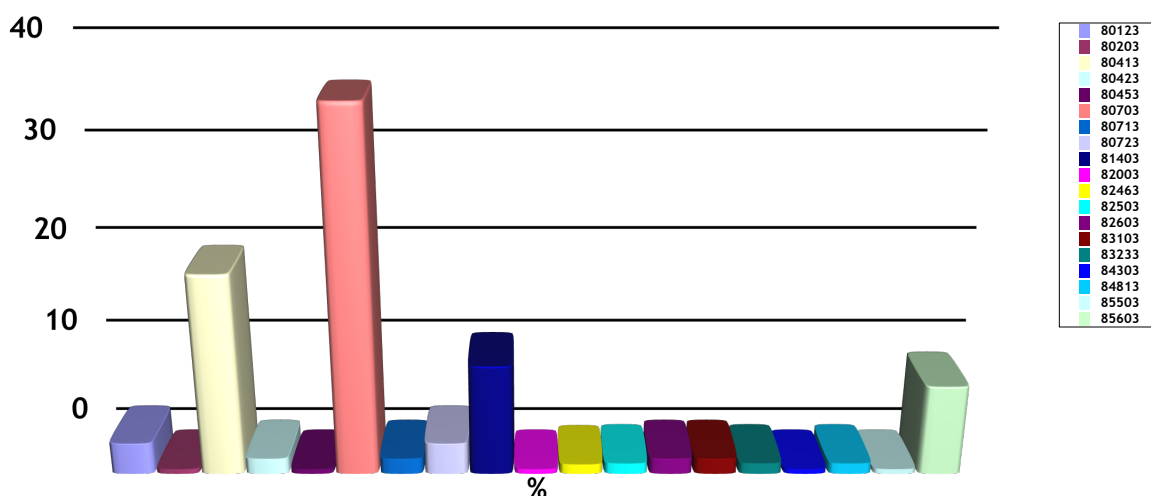
Разпределението по стадий запазва тенденцията повечето пациенти да се диагностицират в напреднал стадий, когато са се проявили симптомите на заболяването. 57.2% са диагностицирани в четвърти стадий, 44.4% в трети, 2.1 % във втори стадий и само 0.5% в първи стадий на заболяването. (Фиг. 3)



Фиг. 3 Разпределение на пациентите по стадии

Най-широко застъпени са 4 хистологични типа на рака на белия дроб, съответно най-много пациенти са диагностицирани с плоскоклетъчен карцином (36.4%), следвани от дребноклетъчния карцином на белия дроб (20.3%),

аденокарцинома (11.2%) и жлезистоплоскоклетъчния карцином (9.1%). Подробно честотно разпределение на хистологичните подтипове при всички изследвани пациенти е представено на **фиг. 4**.



Фиг. 4 Честотно разпределение на хистологичните подтипове рак на белия дроб.

Приема се, че при много от онкологичните заболявания, в това число и при рака на белия дроб, се наблюдава фамилна обремененост. Спрямо наследствената компонента - 32 пациенти или 17.1% споделят за пряк роднина с онкологично заболяване, а 154 пациенти или 82.4% отричат фамилна обремененост за онкологични заболявания. За един от пациентите или 0.5% няма данни (**фиг. 5**).



Фиг. 5 Честотно разпределение по фактор фамилна обремененост.

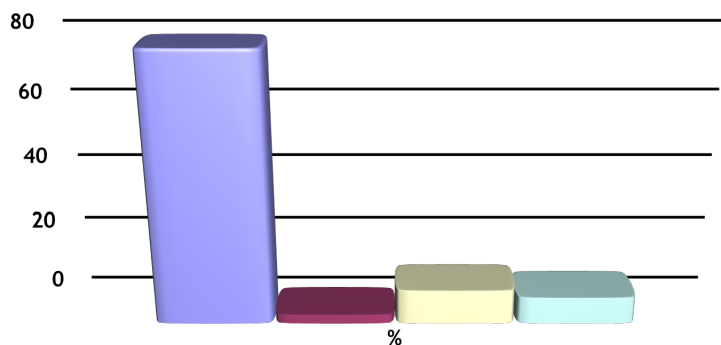
Редица рискови фактори имат доказана роля в канцерогенезата при рака на белия дроб. Такива са тютюнопушенето и в по-малка степен злоупотребата с алкохол. От попълнените въпросник 187 пациенти, двама не са дали отговор на

този въпрос (1.1%), 52 пациенти или 27.8% отричат който и да било от тези рискови фактори, 82 пациенти или 43.9% са бивши или настоящи пушачи, 4 (2.1%) признават злоупотреба с алкохол, а при 47 пациенти (25.1%) се откриват и двата рискови фактора.

Повечето пациенти с рак на белите дробове, в предвид на възрастта в която се диагностицират, имат по едно или повече съпътстващи заболявания освен онкологичното. Такива са сърдечносъдовите заболявания, пулмонални, ендокринни, второ онкологично заболяване, гастроинтестинални, нефрологични, ревматологични, гинекологични, неврологични и психиатрични такива. Пациентите са разделени в четири групи спрямо броя на придружаващите заболявания - група 1 - без придружаващи заболявания, група 2 - с едно придружаващо заболяване, група 3 - с две придружаващи заболявания, група 4 - с три придружаващи заболявания.

Поради корелацията между отношението на пациента и разбирането му за прилаганото лечение и неговото образование пациентите са разделени на база образование - 23 пациенти или 12.4% с висше образование, 110 (59.1%) пациенти са със средно такова, 47 (25.3%) са с основно образование и 6 (3.2%) - с полувисше.

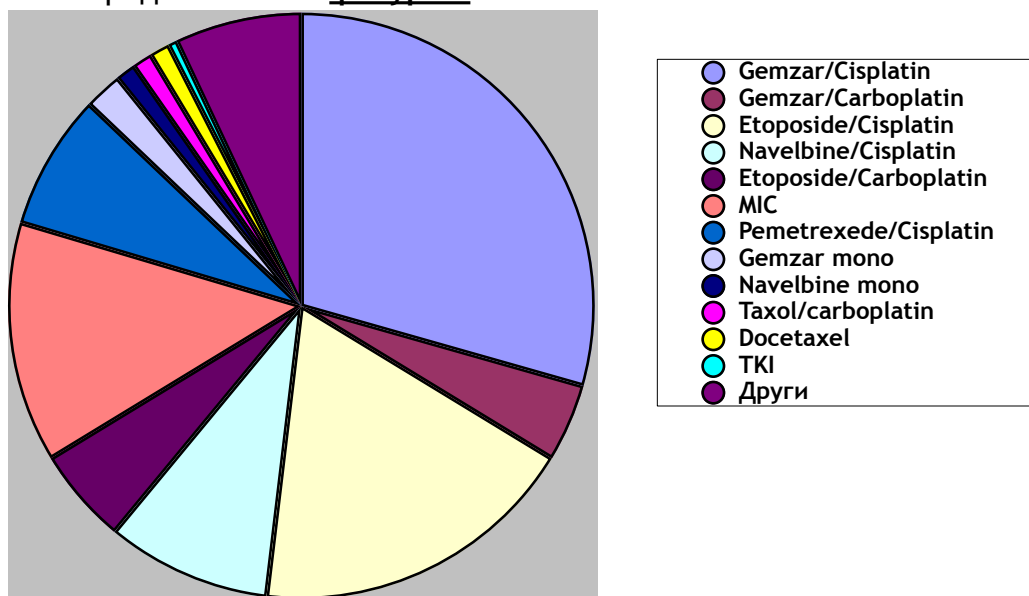
На база на вече цитираните проучвания може да се твърди, че освен образованието върху разбиранията и отношението на пациента влияние оказва и семейната среда, роднините. На база на семейното си положение 147 от болните 79% са семейни (женени, омъжени), 5 са несемейни (2.7%), 19 или 10.2% са разведени, 15 (8%) - вдовец/вдовица. Честотното разпределение на резултатите е представено на **фиг. 6**.



Фиг. 6 Разпределение на пациентите по семейно положение

Всички включени пациенти с хистологично потвърден рак на белия дроб, преди започване на химиотерапия и след поне 2-4 проведени курса попълват разработен за случая въпросник за отношение към терапията и лекуващия екип. Пациентите провеждат стандартна химиотерапия или таргетна терапия, съобразено с утвърдените стандарти по медицинска онкология за България, като лечението, честотата на визитите при лекаря, лабораторни и радиологични тестове са по преценка на лекуващия лекар. От анализа са изключени пациенти, попълнили въпросника само веднъж или с липсваща ключова информация.

Спрямо приложената като първа линия схема на лечение се наблюдават съществени различия като се отдиференцират над 15 възможности. Най- често прилаганият режим на лечение е Gemcitabine/Cisplatin (29.4%), следван от Etoposide/Cisplatin (18.2%), които са утвърдени като основна схема за лечението на дребноклетъчния карцином на белия дроб, MIC (mitomycin, ifosfamide, cisplatin) - (13.3%), Navelbine/Cisplatin (9.1%), Pemetrexede/Cisplatin (7.5%), Etoposide/Carboplatin (5.3%) като вариант при дребноклетъчен карцином на белия дроб, Gemcitabine/Carboplatin (4.3%), Gemcitabine монотерапия (2.1%), Paclitaxel/Carboplatin, Navelbine монотерапия и Docetaxel съответно по 1.1%, както и други прилагани режими с честота под 1% за всеки (общо 7%). Към тях се включват комбинации от горепосочените режими, включително холоксан, прилагани бифосфонати, монотерапия с пеметрексед или цисплатина, BCNU или CCNU за мозъчни метастази. Честотното разпределение на отделните схеми на лечение са представени на **фигура 7**.



Фиг. 7 Честотното разпределение на отделните схеми на лекарствено лечение на карцинома на белия дроб.

За изследването на отношението на пациента към терапията се разработи въпросник, който има две основни структурни части: паспортна част с отворени въпроси, необходима за правилното анамнестично уточняване на пациента, и част с въпроси с избор на отговор за определяне отношението на пациента към лекуващия го екип с двустепенна скала за отговор и отношението на пациента към прилаганата му терапия с пет степенна скала за отговор.

Преди да попълни въпросника всеки пациент подписва информирано съгласие за участие в това проучване и изследване на мнението му по изброените въпроси и съгласие за провеждане на изследвания за целите на генетичния анализ.

Статистически методи:

- a. Описателна статистика
- b. Анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier
- c. Факторен анализ, направен не на базата на първичните данни, а на базата на корелационна матрица с непараметрични коефициенти на корелация поради това, че изискването за нормалност на разпределенията не е изпълнено. Оказа се, че когато се използват първичните данни с корелационни коефициенти по Пирсън, факторното решение се запазва. Използвахме този подход, за да можем да намерим факторните тегла.
- d. За да се провери дали има промяна на отношението на пациентите при второто попълване на въпросника се използва критерия на Мак-Немар (нарича се още критерий на промяната), за да се установи дали има статистически значима промяна. Когато Р-стойността е по-малка от 0,05, то нулевата хипотеза (няма статистически значима промяна), като това е в горната таблица ($P=0,001$), се отхвърля и се приема за вярна алтернативната хипотеза - промяната в популацията, от която е направена извадката е статистически значима.
- e. Анализ на преживяемостта, като фактори са включени качествените променливи на факторните тегла - с четири и с две категории.

Методика на генетичния анализ:

1. За генетичен анализ са използвани стандартно фиксирани в парафин (24 часа в 10% формалин) архивни материали от 19 пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (18) и белодробен НЕТ (1), участвали в изследване на отношението към терапията и попълнили въпросника два пъти (преди и след терапия) и след подписване на информирано съгласие.

Материалът от туморна тъкан е от първичен тумор, взет чрез фибробронхоскопия или true-cut биопсия при поставяне на диагнозата.

2. Хистологичната диагноза е верифицирана от патолог, който изготвя необходимите срезове от туморната тъкан, нужни за инициране на генетичното изследване.
3. Изследване на най-важни локуси за ракови заболявания в един комплексен панел от 94 гена при едновременен анализ на 94 гени и 284 варианти (TruSightRapidCapture - Cancer Panel, Illumina) съгласно таблица 1.

Таблица 1 Изследвани гени - панел 94 гени

TruSight Cancer Target Genes and SNPs		
<i>AIP</i>	<i>FANCG</i>	<i>SDHAF2</i>
<i>ALK</i>	<i>FANCI</i>	<i>SDHB</i>
<i>APC</i>	<i>FANCL</i>	<i>SDHC</i>
<i>ATM</i>	<i>FANCM</i>	<i>SDHD</i>
<i>BAP1</i>	<i>FH</i>	<i>SLX4</i>
<i>BLM</i>	<i>FLCN</i>	<i>SMAD4</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>GATA2</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>BRCA1</i>	<i>GPC3</i>	<i>STK11</i>
<i>BRCA2</i>	<i>HNF1A</i>	<i>SUFU</i>
<i>BRIP1</i>	<i>HRAS</i>	<i>TMEM127</i>
<i>BUB1B</i>	<i>KIT</i>	<i>TP53</i>
<i>CDC73</i>	<i>MAX</i>	<i>TSC1</i>
<i>CDH1</i>	<i>MEN1</i>	<i>TSC2</i>
<i>CDK4</i>	<i>MET</i>	<i>VHL</i>
<i>CDKN1C</i>	<i>MLH1</i>	<i>WRN</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>MSH2</i>	<i>WT1</i>
<i>CEBPA</i>	<i>MSH6</i>	<i>XPA</i>
<i>CEP57</i>	<i>MUTYH</i>	<i>XPC</i>
<i>CHEK2</i>	<i>NBN</i>	
<i>CYLD</i>	<i>NF1</i>	

<i>DDB2</i>	<i>NF2</i>	
<i>DICER1</i>	<i>NSD1</i>	
<i>DIS3L2</i>	<i>PALB2</i>	
<i>EGFR</i>	<i>PHOX2B</i>	
<i>EPCAM</i>	<i>PMS1</i>	
<i>ERCC2</i>	<i>PMS2</i>	
<i>ERCC3</i>	<i>PRF1</i>	
<i>ERCC4</i>	<i>PRKAR1A</i>	
<i>ERCC5</i>	<i>PTCH1</i>	
<i>EXT1</i>	<i>PTEN</i>	
<i>EXT2</i>	<i>RAD51C</i>	
<i>EZH2</i>	<i>RAD51D</i>	
<i>FANCA</i>	<i>RB1</i>	
<i>FANCB</i>	<i>RECQL4</i>	
<i>FANCC</i>	<i>RET</i>	
<i>FANCD2</i>	<i>RHBDF2</i>	
<i>FANCE</i>	<i>RUNX1</i>	
<i>FANCF</i>	<i>SBDS</i>	
<i>FANCG</i>	<i>SDHAF2</i>	

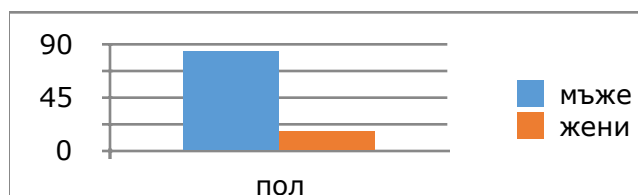
Получените ДНК последователности са сравнени с публикувани последователности на контроли (известни като референтни последователности). В резултат на този анализ е съставен списък на откритите варианти. Използвани са следните бази данни за търсене на информация за мутациите и полиморфизмите: Human Gene Mutation Database (HGMD), търсачки PubMed, OMIM.

Всяко Екзомно секвениране може да открие промени в гени, които според международно приетите препоръки се определят като:

- Патологични мутации, при които се правят препоръки за поведение;

- Вероятно патологични варианти, за които има данни в полза на патогенен ефект на измененията;
- Варианти с неизвестно клинично значение, с противоречиви данни за патогенност;
- Вероятно бенигнени варианти с доказателства срещу патогенен характер на измененията.
- Варианти, асоциирани с клиника. Поведението при тези варианти се базира на индивидуалната или фамилна история на заболяването.

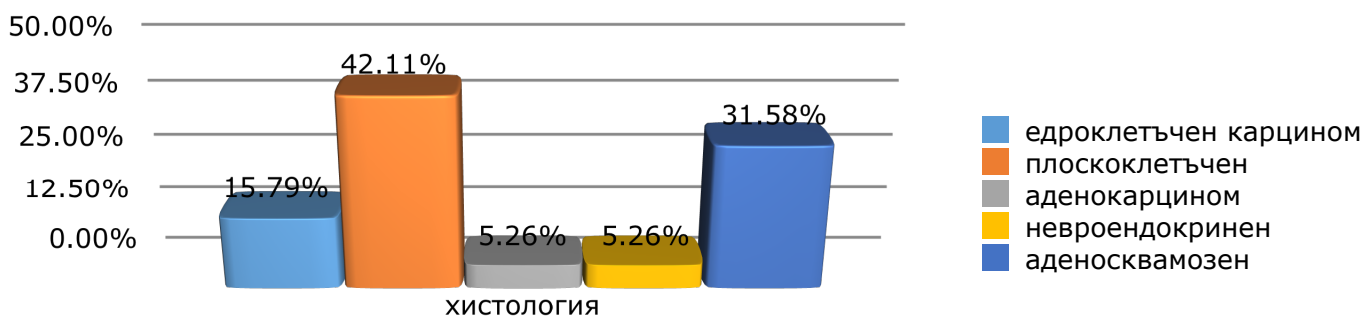
На 19 пациенти /9.9% от всички пациенти/, попълнили въпросника, е направен генетичен анализ. От всички 19 пациенти 16 /84.2%/ са мъже и 3 /15.8%/ са жени. **Фиг. 8**



Фиг. 8 Разпределение по пол

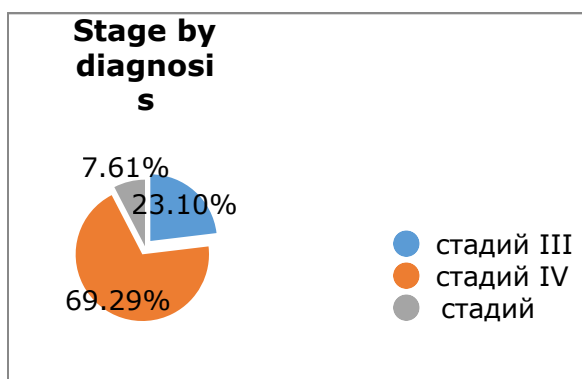
Средната възраст при диагноза за мъжете е 60.5 години, а за жените 52 години, при средна възраст при диагнозата за двата пола от 60 год.

Според хистологичните субтипове- 18 са с недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) и един пациент е с HET на белия дроб. (**Фиг. 9**)



Фиг. 9 Разпределение по хистология

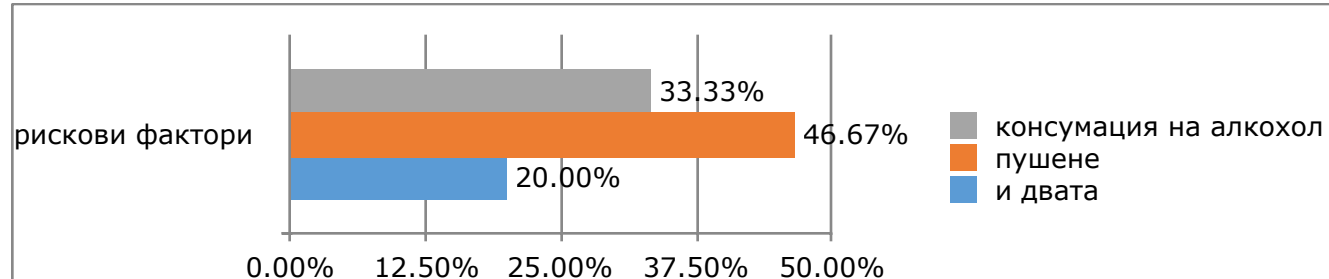
Разпределението по стадии е както следва: 7.6% са диагностицирани в първи стадий, 23.08% в трети и 69.23% в четвърти стадий.



Фиг. 10 Разпределение по стадии

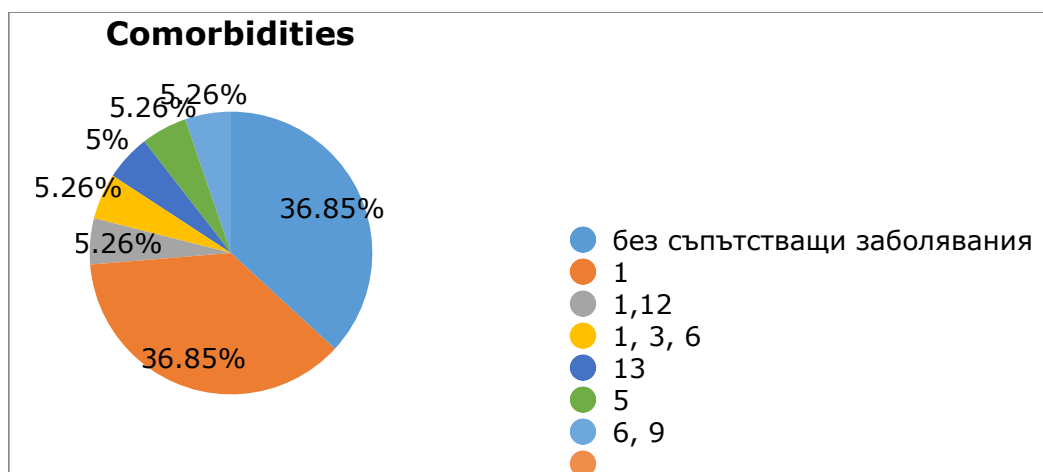
При един пациент се открива анамнеза за фамилна обремененост, останалите 18 отричат такава.

Следващата фигура представя данните за 19 пациенти спрямо известните рискови фактори - пушене, консумация на алкохол, и двата рискови фактори (Фиг. 11):



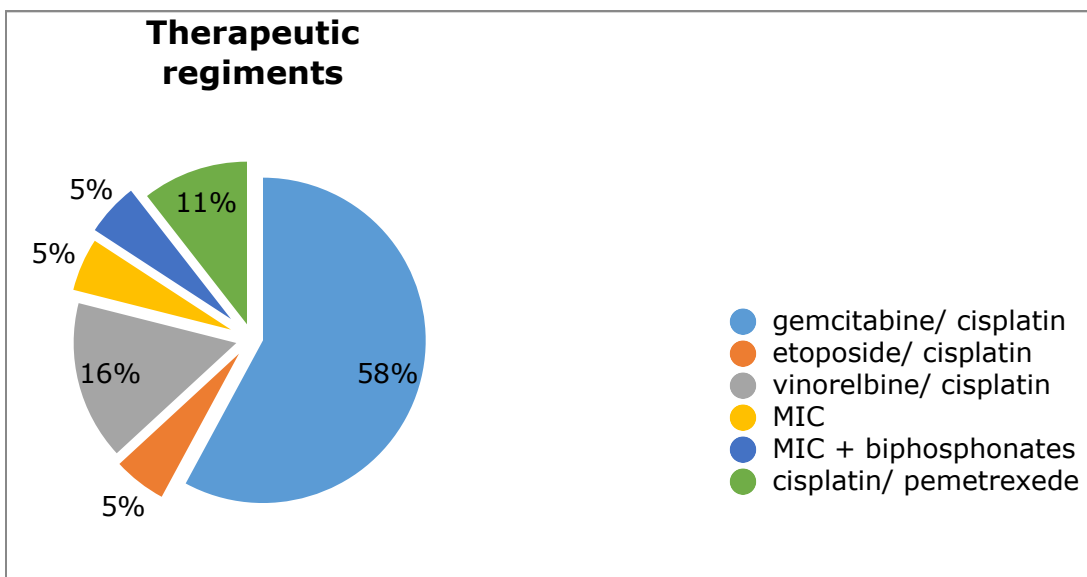
Фиг. 11 Разпределение спрямо рискови фактори.

Придружаващите заболявания са съществено предизвикателство при лечението на онкологични пациенти. Спрямо различните коморбидности пациентите са представени както следва (Фиг. 12):



Фиг. 12 Разпределение на пациентите спрямо придружаващи заболявания(1 - сърдечна съдови, 3 - ендокринологични, 6 - ревматологични, 12 - урологични).

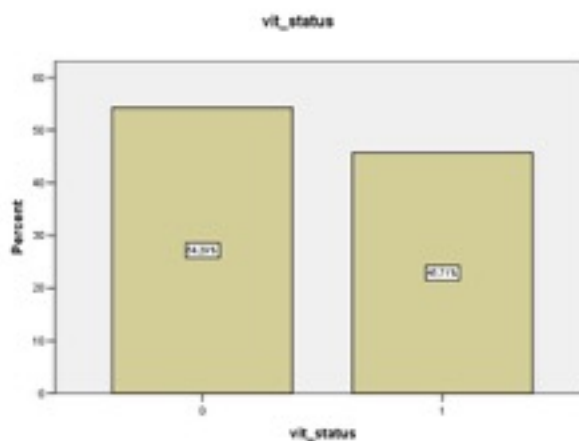
Терапевтичните режими, използвани при тази група от 19 пациенти са представени на **фиг.13**.



Фиг. 13 Разпределение спрямо приложения терапевтичен режим.

РЕЗУЛТАТИ:

Преживяемостта е изчислена на база данни към април 2014 за всички 187 пациенти, попълнили въпросника. От 187 пациенти липсват данни за 12, от наличната информация за 175 пациенти със статус „жив” са 95 или 54.3% , починали - 80 или 45.7% (фиг. 14).



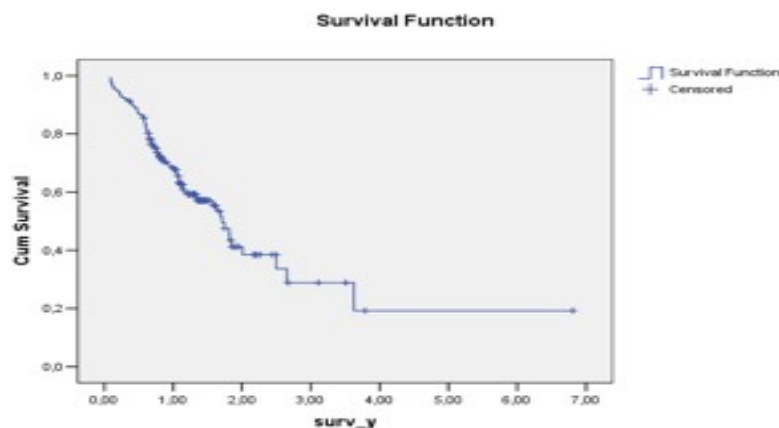
Фиг.14 *Разпределение на пациентите по жизнен статус в края на проучването*

По метода на Каплан-Майер е изчислена средната (Median) преживяемост - 22.534 месеца (таблица 2) или 1.711 години (фиг. 15).

Таблица 2 Средна преживяемост за пациентите с рак на белия дроб в месеци.

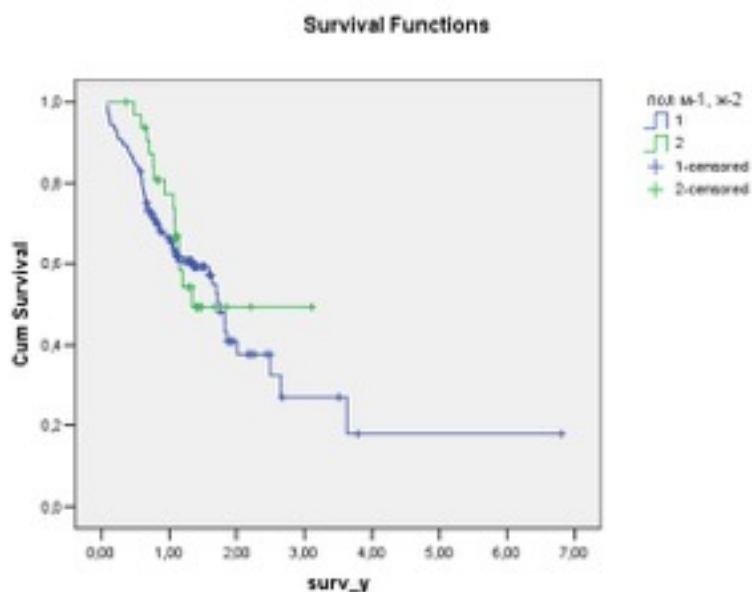
Means and Medians for Survival Time							
Mean(a)				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
30,362	4,516	21,510	39,213	20,534	1,202	18,179	22,889

a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.



Фиг. 15 Средна преживяемост на пациентите с рак на белия дроб в години.

Изчисляването на преживяемостта по пол показва средна преживяемост за мъжете 1.747 години (95%CI 1.553 - 1.940) за мъжете и 1.336 (95% CI 1.515 - 1.907) години за жените, като не се отчита статистически значима разлика в преживяемостта по пол (sig.0,663). Резултатите са представени на фиг. 16.



Фиг. 16 *Преживяемост по пол.*

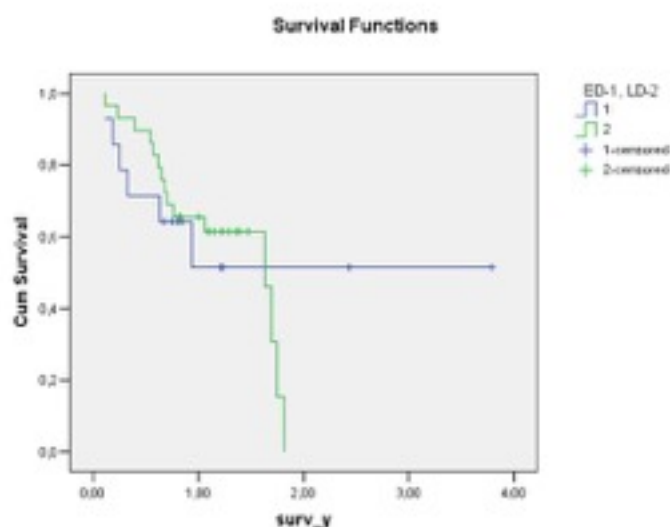
Преживяемостта по стадии показва, че с най-добра преживяемост са пациентите в четвърти стадий (**таблица 3**).

Таблица 3 *Преживяемост по стадии*

Case Processing Summary				
Стади й	Total N	N of Events	Censored	
			N	Perce nt
1	1	0	1	100,0 %
2	4	3	1	25,0%
3	18	12	6	33,3%
4	79	34	45	57,0%
Overall	102	49	53	52,0%

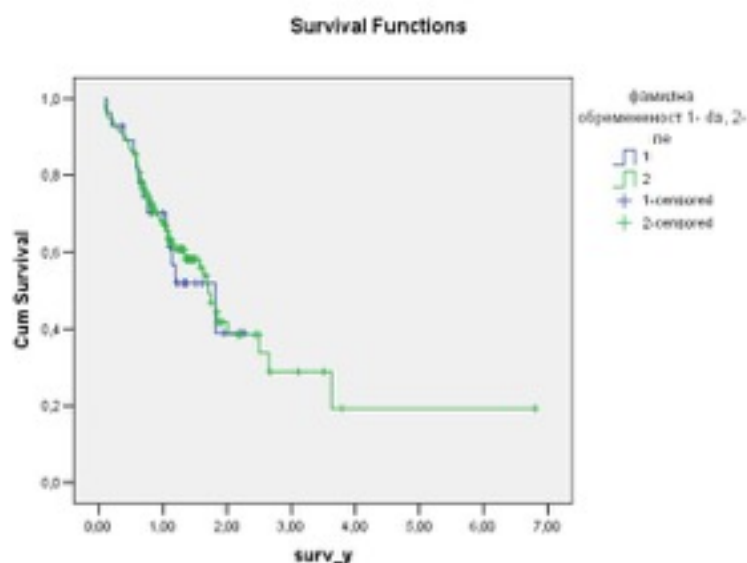
При пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб се използва и друга класификация за стадиране - extensive disease (ED) и limited disease (LD). С ED в повечето случаи са пациенти с метастазирало заболяване, а с LD са пациентите със заболяване, което влиза в границите на една поле на облъчване

при лъчетерапия. Между двете групи пациенти с LD и ED не се открива статистически значима разлика в преживяемостта. (Фиг. 17)



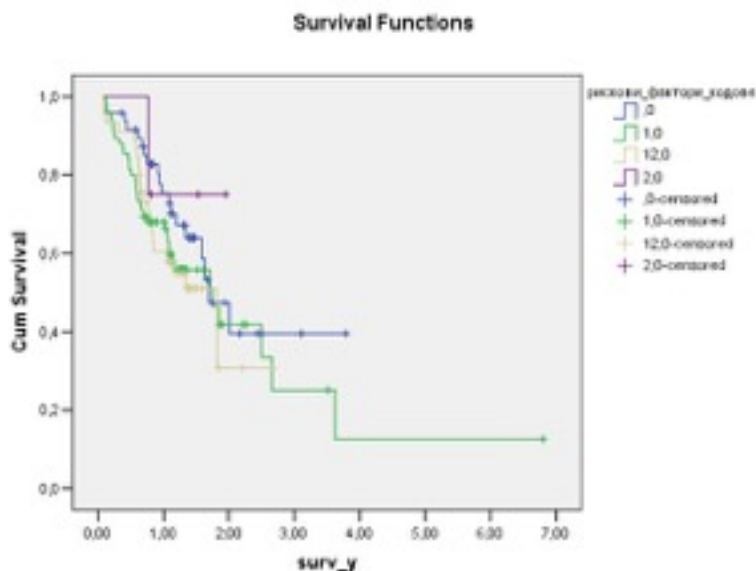
Фиг. 17 Преживяемост по стадии за дребноклетъчния карцином на белия дроб

На база фактора фамилна обремененост - не се открива статистически значима разлика ($p = 0.763$) в преживяемостта между пациенти с анамнеза за фамилна обремененост за онкологично заболяване (средна преживяемост -1.818 години) и пациенти без такава анамнеза (средна преживяемост 1.711 години) (Фиг. 18).



Фиг. 18 Преживяемост спрямо анамнеза за фамилна обремененост.

И при преживяемостта на база рискови фактори не се открива статистически значима разлика между отделните групи. Средната преживяемост за пациенти, които не съобщават за рискови фактори е 1.692 години (95% CI 1.251 - 2.133), за пациенти с един рисков фактор - тютюнопушене е 1.747 години (95% CI 0.978 - 2.516), при пациенти, за които рисковите фактори са алкохол и тютюнопушене средната преживяемост е 1.815 години (95% CI 0.816 - 2.815). (Фиг. 19) Между отделните групи пациенти, формирани на база рискови фактори, не се открива статистически значима разлика в преживяемостта.



Фиг. 19 Преживяемост на база рискови фактор

По отношение на преживяемостта за групата пациенти с генетичен анализ се наблюдава че към 04.2014 52% от пациентите в групата с генетичен анализ са живи.

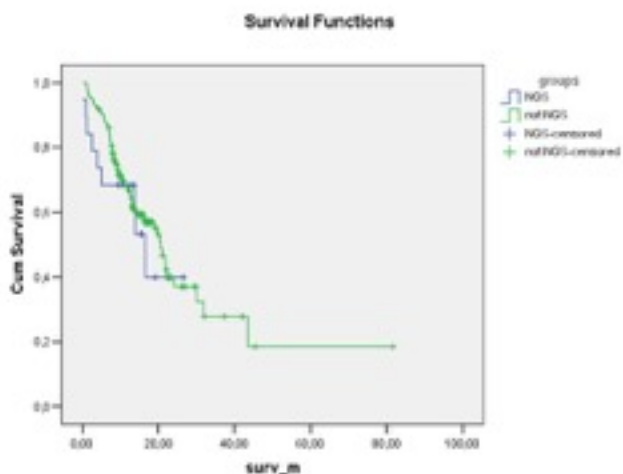
Средна преживяемост от 16.490 месеца (95% CI 12.593 - 20=387) - **таблица 4**.

Таблица 4 Преживяемост за групата пациенти с проведен генетичен анализ

Means and Medians for Survival Time							
Mean(a)				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
15,570	2,580	10,514	20,626	16,490	1,988	12,593	20,387

a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

При сравняване на преживяемостта между групата пациенти с генетичен анализ (NSG) и тази, при която такъв не е провеждан (notNSG) Лог-ранк тестът показва, че няма статистически значима разлика между кривите на преживяемост ($P=0,594$). (фиг. 20)



Фиг. 20 Сравняване на преживяемостта в месеци между групата пациенти с генетичен анализ /NSG/ и тази, при която такъв не е провеждан /notNSG/

Факторен анализ за надеждност на въпросника:

Честотни разпределения на отговорите за отношение към лекуващия екип при първо попълване на въпросника:

Честотните разпределения при отговор на първи въпрос за отношение към лекуващия екип при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с надеждно попълнени въпросници 184 (98.4%) отговарят с „да” и само двама (1.1%) с „не”. (табл. 5)

Таблица 5 Честотните разпределения при отговор на въпрос 1 за отношение към лекуващ екип.

Отношение към лекуващия екип въпросник 1 въпрос 1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	184	98,4	98,9	98,9
	2	2	1,1	1,1	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на втори въпрос за отношение към лекуващия екип при първо попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с надеждно попълнени въпросници 184 (98.4%) отговарят с „да” и само двама (1.1%) с „не”. (**табл. 6**)

Таблица 6 Честотните разпределения при отговор на втори въпрос за отношение към лекуващ екип

Отношение към лекуващия екип въпросник 1 въпрос 2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	184	98,4	98,9	98,9
	2	2	1,1	1,1	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на трети въпрос за отношение към лекуващ екип при първо попълване на въпросника преди началото на терапията показват повече различия. От общо 186 пациенти с надеждно попълнени въпросници 61 (32.6%) отговарят с „да” и 125 (66.8%) с „не”. (**табл. 7**).

Таблица 7 Честотните разпределения при отговор на трети въпрос за отношение към лекуващ екип

Отношение към лекуващия екип въпросник 1 въпрос 3

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	61	32,6	32,8	32,8
	2	125	66,8	67,2	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотни разпределения на отговорите за отношение към лекуващия екип при повторно попълване на въпросите:

Честотните разпределения при отговор на първи въпрос за отношение към лекуващ екип при второто попълване на въпросника след проведени от 2 до 4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с попълнени повторно въпросници 181(96.8%) отговарят с „да” и само един(0.5%) с „не”. Поради смърт в хода на лечението 4 пациенти не са попълнили въпросника втори път. (табл. 8)

Таблица 8 Честотните разпределения при отговор на първи въпрос за отношение към лекуващ екип при второ попълване на въпросник

Отношение към лекуващия екип въпросник 2 въпрос 1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	181	96,8	99,5	99,5
	2	1	,5	,5	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на втори за отношение към лекуващ екип при второто попълване на въпросника след проведени от 2 до 4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с попълнени повторно въпросници всички 182(100%) са отговорили с „да”. Поради смърт в хода на лечението 4 пациенти не са попълнили въпросника втори път. (табл. 9)

Таблица 9 Честотните разпределения при отговор на втори въпрос за отношение към лекуващ екип при второ попълване на въпросник

Отношение към лекуващия екип въпросник 2 въпрос 2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	182	97,3	100,0	100,0
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на трети въпрос за отношение към лекуващ екип при второто попълване на въпросника след проведени от 2 до 4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с попълнени повторно въпросници 65(34.8%) отговарят с „да” и 117 (62.6%) с „не”. Поради смърт в хода на лечението 4 пациенти не са попълнили въпросника втори път. (табл. 10)

Таблица 10 Честотните разпределения при отговор на трети въпрос за отношение към лекуващ екип при второ попълване на въпросник

Отношение към лекуващия екип въпросник 2 въпрос 3					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	65	34,8	35,7	35,7
	2	117	62,6	64,3	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Не се наблюдава статистически значима разлика в отговорите на въпросите за отношение към лекуващия екип преди и след терапия.

Честотни разпределения на отговорите за отношение към терапията преди започване на терапията

Честотните разпределения при отговор на въпрос А при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговаря 1(0.5%), с „несъгласен” - 0, с „неутрален” - 3 (1.6%), със „съгласен” - 45(24.2%) и с „напълно съгласен” - 137 (73.3%). Резултатите са представени в таблица 11.

Таблица 11 Честотните разпределения на въпрос А

A1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	1	,5	,5	,5
	3	3	1,6	1,6	2,2
	4	45	24,1	24,2	26,3
	5	137	73,3	73,7	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос В при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 2(1.1%), с „несъгласен” - 5 (2.7%), с „неутрален” - 13 (7%), със „съгласен” - 54(28.9%) и с „напълно съгласен” - 112 (59.9%). Резултатите са представени в таблица 12.

Таблица 12 Честотните разпределения на въпрос В

B1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,1	1,1	1,1
	2	5	2,7	2,7	3,8

	3	13	7,0	7,0	10,8
	4	54	28,9	29,0	39,8
	5	112	59,9	60,2	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос С при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 2(1.1%), с „несъгласен” - 1(0.5%), с „неутрален” - 7(3.7%), със „съгласен” - 53(28.3%) и с „напълно съгласен” - 123(65.8%). Резултатите са представени в таблица 13.

Таблица 13 Честотните разпределения на въпрос С

C1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,1	1,1	1,1
	2	1	,5	,5	1,6
	3	7	3,7	3,8	5,4
	4	53	28,3	28,5	33,9
	5	123	65,8	66,1	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос D при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 34(18.2%), с „несъгласен” - 54(28.9%), с „неутрален” - 46(24.6%), със „съгласен” - 27 (14.4%) и с „напълно съгласен” - 25(13.4%). Резултатите са представени в таблица 14.

Таблица 14 Честотните разпределения на D

D1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	34	18,2	18,3	18,3
	2	54	28,9	29,0	47,3
	3	46	24,6	24,7	72,0
	4	27	14,4	14,5	86,6
	5	25	13,4	13,4	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос E при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 2(1.1%), с „несъгласен” - 8(4.3%), с „неутрален” - 21 (11.2%), със „съгласен” - 52(27.8%) и с „напълно съгласен” - 103(55.1%). Резултатите са представени в таблица 15.

Таблица 15 Честотните разпределения на въпрос E

E1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,1	1,1	1,1

	2	8	4,3	4,3	5,4
	3	21	11,2	11,3	16,7
	4	52	27,8	28,0	44,6
	5	103	55,1	55,4	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос F при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 3(1.6%), с „несъгласен” - 4 (2.1%), с „неутрален” - 17(9.1%), със „съгласен” - 67(35.8%) и с „напълно съгласен” - 95(50.8%). Резултатите са представени в таблица 16.

Таблица 16 Честотните разпределения на въпрос F

F1					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	1,6	1,6	1,6
	2	4	2,1	2,2	3,8
	3	17	9,1	9,1	12,9
	4	67	35,8	36,0	48,9
	5	95	50,8	51,1	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос G при първото попълване на въпросника преди началото на терапията показват, че от общо 186 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 4(2.1%), с „несъгласен” - 4(2.1%), с „неутрален” - 11(5.9%), със „съгласен” - 61(32.6%) и с „напълно съгласен” - 106(56.7%). Резултатите са представени в таблица 17.

Таблица 17 Честотните разпределения на въпрос G

G1					
----	--	--	--	--	--

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	4	2,1	2,2	2,2
	2	4	2,1	2,2	4,3
	3	11	5,9	5,9	10,2
	4	61	32,6	32,8	43,0
	5	106	56,7	57,0	100,0
	Total	186	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		187	100,0		

Честотни разпределения на отговорите за отношение към терапията при повторно попълване на въпросника след проведени 2-4 курса терапия:

Честотните разпределения при отговор на въпрос А при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговаря 3(1.6%), с „несъгласен” - 0, с „неутрален” - 7 (3.7%), със „съгласен” - 63(58.3%) и с „напълно съгласен” - 109 (58.3%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на лечението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 18**.

Таблица 18 Честотните разпределения на въпрос А при второ попълване на въпросника

A2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	1,6	1,6	1,6
	3	7	3,7	3,8	5,5
	4	63	33,7	34,6	40,1
	5	109	58,3	59,9	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос В при второто попълване на въпросника проведени 2-4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 2(1.1%), с „несъгласен” - 9 (4.8%), с „неутрален” - 31 (16.6%), със „съгласен” - 84(44.9%) и с „напълно съгласен” - 56 (29.9%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на речението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 19**.

Таблица 19 Честотните разпределения на въпрос В при второ попълване на въпросника

B2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,1	1,1	1,1
	2	9	4,8	4,9	6,0
	3	31	16,6	17,0	23,1
	4	84	44,9	46,2	69,2
	5	56	29,9	30,8	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос С при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 3 (1.6%), с „несъгласен” - 0 (0.0%), с „неутрален” - 10 (5.3%), със „съгласен” - 74 (39.6%) и с „напълно съгласен” - 95 (50.8%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на лечението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 20**.

Таблица 20 Честотните разпределения на въпрос С при второ попълване на въпросника

C2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	1,6	1,6	1,6
	3	10	5,3	5,5	7,1
	4	74	39,6	40,7	47,8

	5	95	50,8	52,2	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос D при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 24(12.8%), с „несъгласен” - 45 (24.1%), с „неутрален” - 42 (22.5%), със „съгласен” - 42(22.5%) и с „напълно съгласен” - 29 (15.5%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на речението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 21**.

Таблица 21 Честотните разпределения на въпрос D при второ попълване на въпросника

D2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	24	12,8	13,2	13,2
	2	45	24,1	24,7	37,9
	3	42	22,5	23,1	61,0
	4	42	22,5	23,1	84,1
	5	29	15,5	15,9	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос E при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса терапия показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 4(2.1%), с „несъгласен” - 6 (3.2%), с „неутрален” - 10(5.3%), със „съгласен” - 60(32.1%) и с „напълно съгласен” - 102 (54.5%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на лечението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 22**.

Таблица 22 Честотните разпределения на въпрос Е при второ попълване на въпросника

E2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	4	2,1	2,2	2,2
	2	6	3,2	3,3	5,5
	3	10	5,3	5,5	11,0
	4	60	32,1	33,0	44,0
	5	102	54,5	56,0	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Честотните разпределения при отговор на въпрос F при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса от терапията показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 2(1.6%), с „несъгласен” - 7(3.7%), с „неутрален” - 41 (21.9%), със „съгласен” - 82(43.9%) и с „напълно съгласен” - 50 (26.7.8%). Четирима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на речението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 23**.

Таблица 23 Честотните разпределения на въпрос F при второ попълване на въпросника

F2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,1	1,1	1,1
	2	7	3,7	3,8	4,9
	3	41	21,9	22,5	27,5
	4	82	43,9	45,1	72,5
	5	50	26,7	27,5	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		

Total	187	100,0		
-------	-----	-------	--	--

Честотните разпределения при отговор на въпрос G при второто попълване на въпросника след проведени 2-4 курса от терапията показват, че от общо 182 пациенти с коректно попълнени въпросници по пет степенната скала с „напълно несъгласен” отговарят 4(2.1%), с „несъгласен” - 4(2.1%), с „неутрален” - 11(5.9%), със „съгласен” - 61(32.6%) и с „напълно съгласен” - 106(56.7%). Петима пациенти не са попълнили въпросника за втори път поради смърт в хода на речението или отказ. Резултатите са представени в **таблица 24**.

Таблица 24 Честотните разпределения на въпрос G при второ попълване на въпросника

G2					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	1,6	1,6	1,6
	2	4	2,1	2,2	3,8
	3	9	4,8	4,9	8,8
	4	60	32,1	33,0	41,8
	5	106	56,7	58,2	100,0
	Total	182	97,3	100,0	
Missing	System	5	2,7		
Total		187	100,0		

Проведените анализи показват, че няма статистически значима разлика преди и след проведена терапия при отговорите на въпроси D, E, F, G. Но тестът на Мак-Немар (наричан още тест на промяната) показва, че има статистически значима промяна на отговорите на въпрос A (преди и след терапията) ($P=0,001$). (**Таблица 25**)

Таблица 25 Статистически анализ на отговорите на въпрос A преди и след терапията

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	113,086(a)	9	,000
Likelihood Ratio	43,408	9	,000
Linear-by-Linear Association	45,020	1	,000
McNemar-Bowker Test	20,000	5	,001
N of Valid Cases	182		
a 11 cells (68,8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.			

Тестът на Мак-Немар (нарича се още тест на промяната) показва, че има статистически значима промяна на отговорите на въпрос В (преди и след терапия) ($P < 0,0001$). (**таблица 26**)

Таблица 26 Статистически анализ на отговорите на въпрос В преди и след терапията

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	138,641(a)	16	,000
Likelihood Ratio	84,629	16	,000
Linear-by-Linear Association	40,127	1	,000
McNemar-Bowker Test	67,132	7	,000
N of Valid Cases	182		
a 17 cells (68,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.			

Тестът на Мак-Немар показва, че има статистически значима промяна на отговорите на въпрос С (преди и след терапия) ($P < 0,0001$). (**таблица 27**)

Таблица 27 Статистически анализ на отговорите на въпрос С преди и след терапията

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (1-sided)

			Sig. (2-sided)	Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	138,641(a)	16	,000	,000(b)	,000	,000			
Likelihood Ratio	84,629	16	,000	,000(b)	,000	,000			
Fisher's Exact Test	85,038			,000(b)	,000	,000			
Linear-by-Linear Association	40,127(c)	1	,000	,000(b)	,000	,000	,000(b)	,000	,000
McNemar-Bowker Test	67,132	7	,000						
N of Valid Cases	182								
a 17 cells (68,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.									
b Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.									
c The standardized statistic is 6,335.									

Въз основа на проведения факторен анализ се формират два фактора - преди започване на терапията:

- Фактор 1 - с участието на въпросите A1, B1, C1 и F1; като „стремеж към здраве” /положителна нагласа
- Фактор 2 - с участието на въпросите E1 и G1. „избягване на страданието от болестта” /негативна нагласа
- Въпросът D1 не корелира с останалите и не участва в нито един от факторите.

Факторният анализ, направен на базата на корелационната матрица с коефициенти на корелация на Кендал, показва че се формират три независими фактора при попълването на въпросника за втори път:

- Фактор 1 - включва променливите A2,B2,C2,F2; „стремеж към здраве”.
- Фактор 2 - включва променливите E2,G2; „избягване на страданието от болестта”.
- Фактор 3 - включва променливата D2 - „избягване на страничните ефекти от лечението”.

На базата на получените резултати може да се твърди, че отношението на пациента се променя в хода на провежданото лечение - формира се трети фактор под влияние на страничните ефекти от терапията!

Не се наблюдава статистическа значима разлика в преживяемостта по фактори.

Резултати от генетичен анализ.

Общо са идентифицирани 243 варианта. Средно за плоскоклетъчния карцином 16 (4-57) варианта на проба, 22 варианта на проба за аденосквамозния, 2 за аденокарцинома и 2 за невроендокринния. Вариантите със загуба на функция, включващи nonsense-, frameshift-и splicesite мутации, са открити при всички изследвани пациенти, повечето в хаплонедостатъчни гени.

Откритите патологични варианти при всеки отделен пациент са разпределени в три групи, в зависимост от тяхното влияние за развитието на онкологично заболяване:

- Група 1: патологични варианти, предразполагащи към рак
- Група 2: вероятно патологични варианти, предразполагащи към рак.
- Група 3: варианти с неясно кринично значение.

Резултатите от генетичния анализ са представени на база на хистологичния подтип, към който принадлежи всеки пациент като са обобщени патологичните варианти, предразполагащи към рак (driver mutations), за всеки хистологичен подтип. При пациентите се откриват пет хистологични подтипа на недребноклетъчният белодробен карцином (**Фиг. 9**): плоскоклетъчен (80703) - 8 пациенти, аденосквамозен - 6 пациенти (85603), аденокарцином (81403) - 2 пациенти, невроендокринен белодробен карцином (82463) - 1 пациент и едроклетъчен карцином (80123) - 2 пациенти.

На таблиците са представени патологичните варианти, открити при всеки хистологичен подтип на рака на белия дроб.

Табл.28 Патологични варианти, предразполагащи към рак, при пациенти с хистология за плоскоклетъчен карцином

Ген	Генотип	Вариант с Д N A Протеин		Описание на варианта	dbSNP ID
TP53	C>C/A	с 610G>T	p.Glu204Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 204; генът е хаплонедостатъчен	N/A
TP53	G>G/A	с 916C>T	p.Arg306Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 306; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	rs121913344
TP53	C>C/A	с 892G>T	p.Glu298Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 298; генът е хаплонедостатъчен	rs201744589
TP53	C>C/A	с 673-1G>T	-	мутация в сплайс акцепторната секвенция преди началото на екзон 7, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен	N/A
XPC*	G>G/A	с 958C>T	p.Gln320Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 320; генът е хаплонедостатъчен (едно копие предразполага към рак, вкл. на белия дроб, но не и към Xeroderma pigmentosum, group C)	N/A

WT1	CCG>CCG/C--	c.270_271delCG	p.Gly91Leu fsTer107	frameshift мутация поради динуклеотидна делеция, водеща до термилиране на трансляцията след 107 кодона; генът е хаплонедостатъчен	N/A
NF1	G>G/A	c.730+1G>A	-	мутация в сплайс донорната позиция след края на екзон 7, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен	N/A
KIT	G>G/T	c.1347-1G>T	-	мутация в сплайс акцепторната секвенция преди началото на екзон 9, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен	N/A
TSC1	C>C/A	c.663+1G>T	-	мутация в сплайс донорната позиция след края на екзон 7, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен	rs118203419
MSH2	C>C/A	c.1566C>A	p.Tyr522Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на трансляцията в кодон 522; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	rs63750224
GPC3	C>C/A	c.586G>T	p.Glu196Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на трансляцията в кодон 196; соматична мутация с висока алелна честота (51%) в единственото копие на гена на X хромозомата	N/A

Табл. 29 Патологични варианти, предразполагащи към рак, при пациенти с хистология за аденосквамозен карцином

Ген	Генотип	Вариант		Описание на варианта
		cDNA	Протеин	
TP53	C>C/T	c.589G>A	p.Val197Met	missense мутация, водеща до замяна на валин с метионин в кодон 197; описана като патологична от няколко изследвания; генът е хаплонедостатъчен
TP53	G>G/A	c.586C>T	p.Arg196Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на трансляцията в кодон 196; генът е хаплонедостатъчен

<i>CDKN1C</i>	GC>GC / G	c.496delG	p.Ala166Arg fsTer106	Frameshift мутация поради еднуклеотидна делеция, водеща до преждевременно термилиране на транслацията след 106 кодона; генът е хаплонедостатъчен
<i>PTEN</i>	G>G/T	c.80-1G>T	-	мутация в сплайс акцепторната секвенция преди началото на екзон 2, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен
<i>EZH2</i>	G>G/A	c.862C>T	p.Arg288Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на транслацията в кодон 288; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация
<i>BRCA2</i>	C>C/CA	c.9089_9090insA	p.Thr3033AsnfsTer11	Frameshift мутация поради еднуклеотидна инсерция, водеща до преждевременно термилиране на транслацията след 11 кодона; генът е хаплонедостатъчен
<i>APC</i>	G>G/T	c.2569G>T	p.Gly857Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на транслацията в кодон 857; генът е хаплонедостатъчен; вероятен доминантно-негативен ефект
<i>APC</i>	C>C/A	c.7490C>A	p.Ser2497Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на транслацията в кодон 2497; генът е хаплонедостатъчен; вероятен доминантно-негативен ефект
<i>APC</i>	G>G/T	c.3949G>T	p.Glu1317Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно термилиране на транслацията в кодон 1317; генът е хаплонедостатъчен; вероятен доминантно-негативен ефект
<i>APC</i>	G>G/T	c.730-1G>T	-	мутация в сплайс акцепторната секвенция преди началото на екзон 9, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен; вероятен доминантно-негативен ефект

ATM	C>C/A	c.939C>A	p.Tyr313Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 313; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта вероятна соматична мутация
NF1	C>C/T	c.910C>T	p.Arg304Ter	nonsense мутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 304; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта вероятна соматична мутация

Ген	Генотип	Вариант		Описание на варианта	dbSNP ID
cDNA	Протеин				
TP53	C>C/A	c.560-1G>T	-	мутация в сплайс акцепторната секвенция преди началото на екзон 6, нарушаваща нормалния сплайсинг на мРНК; генът е хаплонедостатъчен	N/A
BRCA2*	C>C/CA	c.9089_9090 insA	p.Thr3033AsnfsTer11	frameshiftмутация поради еднонуклеотидна инсерция, водеща до терминиране на трансляцията след 11 кодона; генът е хаплонедостатъчен	rs80359747
MET	G>G/T	c.1063G>T	p.Glu355Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 355; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	N/A
TP53	G>G/A	c.499C>T	p.Gln167Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на трансляцията в кодон 167; генът е хаплонедостатъчен	N/A

Табл. 30 Патологични варианти, предразполагащи към рак, при пациенти с едроклетъчен карцином

Ген	Генотип	Вариант		Описание на варианта	dbSNP ID
c	D	N	A		
Протеин					

<i>TP53</i>	G>G/A	c.637C>T	p.Arg213Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на транслацията в кодон 213; генът е хаплонедостатъчен	N/A
<i>FH</i>	G>G/A	c.1027C>T	p.Arg343Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на транслацията в кодон 343; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	rs121913122

Табл. 31 Патологични варианти, предразполагащи към рак, при аденокарцином на белия дроб

Табл. 32 Патологични варианти, предразполагащи към рак при HET на белия дроб

Ген	Генотип	Вариант с D N A Протеин		Описание на варианта	dbSNP ID
<i>TP53</i>	C G > C G/C	c.216delC	p.Val73TrpfsTer50	frameshiftмутация поради еднонуклеотидна делеция, водеща до терминиране на транслацията след 50 кодона; генът е хаплонедостатъчен	N/A
<i>BRCA1</i>	C>C/A	c.2479G>T	p.Glu827Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на транслацията в кодон 827; генът е хаплонедостатъчен; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	N/A
<i>APC</i>	C>C/G	c.4796C>G	p.Ser1599Ter	nonsenseмутация, водеща до преждевременно терминиране на транслацията в кодон 1599; генът е хаплонедостатъчен, вероятен доминантно-негативен ефект; ниска честота на варианта - вероятна соматична мутация	N/A

Резултати фармакогеномика:

Табл. 33 Фармакогенетични варианти

	AGP HD1 (Ch 15)	CD K4 (Ch 12)	ERC C2 (Ch 19)	TP5 3 (Ch 17)	FG FR2 (Ch 10)	HNF 1A (Ch 12)	XP C (Ch 3)	ADH 1B (Ch 4)	ARI D5B (Ch 10)	EG FR (Ch 7)	MC 1R (Ch 16)	KIF 6 (Ch 6)	SLCO 3A1 (Ch 15)	CHR NA3 (Ch 5)	HR H1 (Ch 3)
1	/	/	/	/	/	/	/								
2	/	/	/			/	/		/						
3				/			/	/	/	/	/				
4	/	/	/	/			/	/		/					
5		/						/	/						
6		/	/	/	/		/	/	/						
7	/	/		/			/	/		/					
8		/	/	/	/		/	/							
9	/	/	/	/			/	/	/	/					
10	/	/		/				/				/			
11	/				/		/	/	/	/			/		
12		/	/	/	/	/	/	/	/	/					
13	/	/						/		/					
14	/	/	/	/	/	/	/	/		/				/	/
15	/	/	/	/	/	/	/	/							
16		/	/	/		/	/	/	/						
17	/		/	/			/	/							
18		/	/	/		/		/	/	/					

1				✓	✓	✓				✓					
9															

Ген: CDK4 (хромозома 12) SNP: rs 2270777 / генотип: TT, CT, CC SNP: rs 2069502 / genotype: TC, TT

Свързани с клиничния отговор към растежни фактори при растежна хормонална недостатъчност (GHD) или синдром на Търнър (TS). Пациентите с генотип TT, CT, CC имат увеличен отговор към IGH-I, когато са лекувани с рекомбинантен соматотрапин.

Ген: FGFR2 (хромозома 10) SNP: rs 1219648 / генотип: AG, GG

Лекарства: без резултат в базата данни.

Алел G се асоциира с увеличен риск от рак на гърдата при жени с болест на Hodgkin, сравнено с алел A.

Ген: TP53 (хромозома 17) SNP: rs 1042522 / генотип: CC, GC

Лекарства: fluorouracil, paclitaxel, cyclophosphamide, cisplatin.

Пациенти с генотип CC може да проявят 1) намален, но не липсващ риск от токсичност, 2) по-добра преживяемост при лечение с антинеопластични медикаменти.

Ген: ERCC2 (хромозома 19) SNP: rs 1799793 / генотип: CT и генотип: TT

Лекарства: docetaxel, ifosfamide, cyclophosphamide, gemcitabine, платина съдържащи препарати, fluorouracil, capecitabine, epirubicin, methotrexate, doxorubicin, cisplatin.

При пациентите с генотип CT и карцином на яйчника, които са лекувани с cisplatin или cyclophosphamide е по-голяма вероятността за по-добра обща преживяемост. Генотип CT се асоциира с възникването на по-тежка неутропения при лечение с cisplatin и cyclophosphamide.

Генотип TT не се асоциира с повишен риск от лекарствена токсичност или по-лоша преживяемост (PFS и OS) при пациенти с неоплазми на яйчника, лекувани с cisplatin и cyclophosphamide.

Пациентите с генотип ТТ показват по-добра преживяемост при платина базирани режими.

Ген: ERCC2 (хромозома 19) SNP: rs 13181 / генотип: GT и GG

Лекарства: leucovorin, platinum, cisplatin, oxaliplatin, платина съдържащи, fluorouracil.

Пациенти с генотип GT и колоректален карцином, които се лекуват с fluorouracil и leucovorin или fluorouracil, leucovorin и oxaliplatin (FOLFOX) е вероятно да имат 1) увеличен риск от токсичност 2) увеличен риск от ранен рецидив. GT генотипът характеризира и увеличината свободна от прогресия преживяемост и по-добрата обща преживяемост при лечение с платина базирани режими.

Пациенти с генотип GG и колоректален карцином, лекувани с leucovorin и fluorouracil или FOLFOX имат 1) увеличен риск от лекарствена токсичност 2) увеличен риск от ранен рецидив и 3) намалена PFS.

Пациентите с GG генотип имат намалена обща преживяемост при лечение с платина съдържащи препарати.

HNF1A (хромозома 12) SNP: rs 1169288 / генотип: AC Лекарства:rosuvastatin

Генотипи AC и CC се асоциират с понижени плазмени нива на високо чувствителния C-реактивен протеин при лечение с rosuvastatin на пациенти с коронарно заболяване.

Ген: XPC (хромозома 3) SNP: rs 2228001 / генотип: GT, GT и TT

Лекарства: cisplatin.

Пациентите с генотип GT имат повишен риск от токсичност при терапията с cisplatin, вкл. загуба на слуха и неутропения. Пациентите с TT генотип имат намален, но не липсващ риск от токсичност при терапия с цисплатина.

Ген: EGFR (хромозома 7) SNP: rs 2227983 / генотип: AA и генотип AG, GA

Лекарства: cetuximab, egfr inhibitors, като напр. erlotinib.

Пациентите с генотип AA имат намален но не липсващ риск от поява на обрив, когато се лекуват с EGFR инхибитори, като например erlotinib.

Ген: AGPHD1 (хромозома 15) SNP: rs 8034191 / генотип: TC и CC

Лекарства: липсва резултат в базата данни.

Алел С се асоциира с повишен риск от неоплазми на белия дроб при хора, които са пушили в сравнение с Т.

Ген: ARID5B (хромозома 10) SNP: rs 10821936 / генотип: TC и TT

Лекарство: Methotrexate.

Педиатрични пациенти с генотипове CC и CT и B-hyperdiploid остра

лимфобластна левкемия, които са лекувани с methotrexate може да имат по-голяма methotrexate полиглутаматно натрупване, сравнено с пациенти

с генотип TT.

Педиатрични пациенти с TT генотип и B-hyperdiploid остра лимфобластна

левкемия, които се лекуват с methotrexate, е възможно да имат по-ниска

methotrexate полиглутаматна акумулация.

Ген: ADH1B (хромозома 4) SNP: rs 1229984 / генотип: CC и генотип: TC

Лекарства: липсва резултат в базата данни.

Ген: MC1R (хромозома 16) SNP: rs 2228479 / генотип: AG

Лекарство: desipramine.

При пациенти с генотип AG и депресивни разстройства е увеличена вероятността от ремисия при лечение с desipramine.

Ген: KIF6 (хромозома 6) SNP: rs 20455 / генотип: GG

Лекарства: simvastatin, atorvastatin, pravastatin.

Пациенти с генотип GG имат увеличен риск от кардиоваскуларни заболявания (инфаркт на миокарда и коронарна болест). Терапията със статини (pravastatin или atorvastatin) значително намалява този риск. Пациентите с GG генотип имат по-добър ефект от статини отколкото тези с AA генотип.

Ген: SLC03A1 (хромозома 15) SNP: rs 1517618 / генотип: CC

Лекарства: efavirenz, nevirapine, zidovudine, lamivudine.

Алел А не се асоциира с повишена резистентност към efavirenz, lamivudine, lopinavir, nevirapine, ritonavir и zidovudine при пациенти с HIV в сравнение с алел G.

Ген: **CHRNA3** (хромозома 15) SNP: rs 3743078 / генотип: GG

Лекарство: nicotine

Алел С се асоциира с намален риск от свързани с тютюнопушенето състояния (Tobacco Use Disorder) при експозиция на никотин в сравнение с алел G.

Ген: **HRH1** (хромозома 3) SNP: rs 901865 / генотип: CC

Лекарства: противовъзпалителни, нестероидни.

Алел С не се асоциира с увеличен риск от хиперчувствителност при лечение с антиинфламаторни и нестероидни медикаменти в сравнение с алел Т.

ДИСКУСИЯ

Карциномът на белите дробове е водещата причина за смърт сред мъжете, като увеличение в смъртността се наблюдава и сред жените. Тенденцията към прогресивно нарастване на заболяемостта през последните години съвпадна с опитите за оптимизиране на терапевтичните стандарти и навлизането на нови подходи (таргетни терапии) в неговото лечение. Нашето проспективното проучване върху 187 пациенти с хистологично доказан карцином на белия дроб в

различни стадии и с различни хистологични подтипове за периода 11.2012-01.2014 в четири онкологични центъра в България: СБАЛО ЕАД София, КОЦ Стара Загора, МБАЛ Сердика, КОЦ Хасково показва превалиране на честотата (79.68%) при мъжете спрямо 20.32% при жените, което и в пълно съответствие със световните тенденции за честотата и разпределението на рака на белия дроб по пол.

За България съгласно последните статистически данни от Националния раков регистър за 2012 тенденциите в заболяемостта и смъртността от рак на белите дробове показват увеличение и при двата пола. Стандартизираните показатели на заболяемостта при мъжете нарастват с 1.2% средногодишно, а на смъртността с 0.2%. При жените средногодишните темпове на нарастване на стандартизираните показатели са сравнително по-ускорени както при заболяемостта, така и при смъртността - с 2.3% и с 0.5%, съответно.

Средната възраст при поставянето на диагнозата и за двата пола при нашата извадка е 61.6 години, което е в съответствие със световните данни, че ръкът на белите дробове основно се наблюдава при възрастни хора. Според американското онкологично дружество двама от трима, диагностицирани с рак на белите дробове са на 65 или по-възрастни, докато по-малко от 2% от всички случаи се срещат при пациенти под 45 години, определяйки средната възраст при диагноза на около 70, което акцентира на по-ранната възраст при диагностициране, наблюдавана в нашата извадка. Все пак по световни данни се приема, че възрастово-специфичната заболяемост от рак на белия дроб се увеличава стръмно с напредване на възрастта след 50 години, достига своя пик около 60 годишна възраст, след което отново стръмно намалява.

На фона на увеличаващата се заболяемост и смъртност от рак на белите дробове, оптимизирането на терапевтичните подходи и търсенето на нови такива доведе до въвеждането на таргетната терапия в лечението, а именно тирозинкиназните инхибитори (TKI). В самото начало TKI са замислени като алтернатива на стандартната химиотерапия при пациенти в тежко общо състояние. С набирането на опит в редица клинични проучвания се обърна внимание на предиктивната и прогностична роля на мутацията в EGFR гена, насочи се вниманието към TKI като терапевтична алтернатива на стандартната химиотерапия с по-малка обща токсичност и странични ефекти и разбира се се утвърди водещата роля на EGFR-тирозин киназните инхибитори (EGFR TKIs) спрямо химиотерапия при пациенти с активираща мутация в EGFR-гена. Ключовата роля в разбирането механизма на действието и в утвърждаването за стандарт на използването на TKI се пада на изследователски групи, които независимо едни от други през 2004 година откриват наличието и обясняват същността на EGFR мутациите. Активиращите обичайни мутации на EGFR са главно в екзони 19 и 21 (точкова мутация в екзон 21 L858R и делеция в екзон 19) и пациенти, носители на тези мутации са изключително чувствителни към EGFR TKIs. Проведените проучвания показаха, че тези мутации са най-често срещани в азиатската раса (приблизително 30%), най-вече при пациенти от женски пол, непушачи с

новодиагностициран белодробен карцином. Това е и основната група пациенти на базата на които се утвърди използването на TKI инхибитори за първа линия терапия при белодробния карцином.

Според световните данни честотата на EGFR мутацията варира между 4-6% за кавказката /европейска раса, което не се наблюдава в нашата извадка пациенти. В нея от 187 пациенти при 1 (0.5%) е открита активизираща мутация в EGFR гена, 140 или 74.9% са с негативен мутационен статус, а при 42 (22.5%) такова изследване не е провеждано. Уместно е да се отбележи, че по-голямата част от пациентите с неизвестен мутационен статус са с хистология за дребноклетъчен карцином на белите дробове или невроендокринен такъв, при които мутацията стандартно не се търси и изследва. Въпреки това стои въпросът за необходимостта от оптимизиране достъпа до това изследване на всички пациенти с новодиагностициран недребноклетъчен карцином на белите дробове и най-вече за тези в стадии IIIB и IV, където лекарственото лечение е водеща терапевтична опция, защото макар и в единични случаи в нашето проучване все още има пациенти, които започват да се лекуват с химиотерапия за рак на белия дроб, без да е известен техният мутационен статус. Резултатите предполагат уеднаквяване на стандартите в страната и подобряване на механизма на изследване. Честа причина за липсата на изследван мутационен статус е и липсата на морфология, тъй като при не малка част пациентите лечението все още се провежда на базата на цитологична диагноза, което прави невъзможен адекватния анализ на мутации, при който е необходима хистология.

Независимо от приетите медицински стандарти за първа линия схема на лечение в световен мащаб нашето проучване установи разнообразие по отношение на прилагането им при лечението на недребноклетъчния карцином на белия дроб в различните центрове. Най- често прилаганият режим на лечение е Gemcitabine/Cisplatin (29.4%), MIC (13.3%), Navelbine/Cisplatin (9.1%), Pemetrexede/Cisplatin (7.5%), Gemcitabine/Carboplatin (4.3%), Gemcitabine монотерапия (2.1%), Paclitaxel/Carboplatin, Navelbine монотерапия, което може да се обясни както с общото състояние на пациент при започване на лечението така и с опита на лекуващия екип. Etoposide/Cisplatin и Etoposide/Carboplatin остават стандарт при лечението за първа линия на дребноклетъчния карцином на белия дроб, като по отношение на терапията на дребноклетъчния карцином не се наблюдават съществени различия.

Разпределението по стадии запазва тенденцията повечето пациенти да се диагностицират в напреднал стадий, когато са се проявили симптомите на заболяването. 77.57% са диагностицирани в четвърти стадий, 17.76% в трети, 3.74 % във втори стадий и само 0.93% в първи стадий на заболяването, в съответствие с процента за България около 70% от пациентите да се диагностицират в напреднал (трети и четвърти) стадий на заболяването. При 4.67% то е в първи и втори стадий, при останалите стадият е неуточнен, което подчертава преваляването на напредналия стадий при диагноза в нашата извадка.

При всички 187 пациенти от нашата извадка има морфологична диагноза за онкологичното заболяване. Като за България морфологично доказани са 72% от

случаите, което поставя въпроса за адекватността на лечение на пациентите на базата само на цитологичен резултат. Най-широко застъпени при нашата извадка са 4 хистологични типа на рака на белия дроб, съответно най-много пациенти са диагностицирани с плоскоклетъчен карцином (36.4%), следвани от дребноклетъчния карцином на белия дроб (20.3), аденокарцинома (11.2%) и жлезисто-плоскоклетъчния карцином (9.1%). За България съответно разпределението по морфологични подвидове показва, че най-често диагностициран е плоскоклетъчният карцином на белия дроб - 51.0% от всички морфологично доказани случаи. Следващ по честота е аденокарциномът - 21.2% от морфологично доказаните и дребноклетъчният карцином - 16.8% от морфологично доказаните, което подчертава съответствието с данните за българската популация на нашите резултати, но и разликата в сравнение със световните данни (*Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. [CDC WONDER On-line Database](#), Compressed Mortality File 1999-2012 Series 20 No. 2R, 2014.*), където най-често диагностицирания хистологичен подтип на рака на белите дробове е аденокарциномът.

Приема се, че при много от онкологичните заболявания, в това число и при рака на белия дроб, се наблюдава фамилна обремененост, етиологията на която не е напълно изяснена, но може да се приеме за наследствено заболяване при наличието на други роднини от първа линия с такова. Въз основа на резултатите за наследственост от нашето проучване можем да твърдим, че по-голямата част от конкретните пациенти (82.4%) отричат фамилна обремененост и ракът на белите дробове при тях не може да бъде дефиниран като наследствено заболяване.

По отношение на рисковите фактори за рак на белия дроб превалира честотата на тютюнопушенето, което подчертава ролята на цигарите като доказан канцероген и връзката им с възникването на рака на белия дроб. Тютюнопушенето винаги е извеждано като неоспорима причина за карцином на белия дроб и има отношение към над 90 процента от ново диагностицираните случаи. За нашата извадка този процент на настоящи и бивши пушачи към момента на диагноза е 43.9%. Друг рисков фактор - употребата на алкохол е най- често в съчетание с тютюнопушенето, наблюдавана при 25.1% от включените пациенти. Връзката му с възникване на рака белия дроб не е еднозначна, но може да се предполага и на базата на редица клинични проучвания в тази област.

Ролята на съпътстващите заболявания от своя страна често има отношение към качеството на живота и оказва влияние върху толерантността и поносимостта към прилаганата химиотерапия. Тъй като все още повечето онкологични заболявания се диагностицират в напреднала възраст наличието на едно или повече други заболявания оказва влияние върху общото състояние на пациентите, оказва влияние върху терапевтичния подход и допълнително повлиява качеството им на живот. Такива най-често са сърдечно-съдовите заболявания, пулмонални, ендокринни и гастроентерологичните, в по-малка степен нефрологичните и

психиатричните. При най голям процент от нашите пациенти 41.9% може да бъде описано поне едно съпътстващо заболяване, най-вече от страна на сърдечносъдовата система, за поне две такива съобщават 17.2%, а за три и повече 3.8%, което е в съответствие с възрастовата характеристика на нашата извадка.

Съпътстващите заболявания често променят терапевтичния подход при лечението на карцинома на белия дроб и не рядко допринасят за влошаването на качеството на живот, което повлиява в най-голяма степен нагласите на пациента в хода на лечение. Именно за това във времето на нови авангардни терапии отношението на пациента към терапията и лекуващия го екип придобиват все по-голямо значение в лечебния план. Акцентирането върху болния, като определяща страна в терапевтичния процес, дефинирането на нуждите и отношението му към лекарствената терапия на рака на белите дробове, придобиват все по-голямо значение в лечебния алгоритъм, а тяхната динамика в хода на лечението определя характеристиките на самия пациент и допринася за индивидуализиране на подхода не само на базата на нови прицелни терапии.

За да определим ролята и значението на отношението на пациента към терапията, разработихме и валидирахме първия в страната въпросник за измерване и оценка на отношението на пациента към терапията. Бяха включени 187 пациенти с хистологично верифициран карцином на белите дробове от четири онкологични центъра в страната, които попълниха въпросника два пъти - преди започване на терапията и в нейния ход, след провеждането на най-малко 2 до 4 курса химиотерапия съгласно стандартите за лечение на онкологични заболявания в България. След проведен за първи път в страната факторен анализ бяха отдиференцирани факторите, които характеризират отношението на пациента към терапията като преди нейното започване се отдиференцират 2 фактора „стремеж към здраве” и „избягване на страданието от болестта”. Отдиференцирането на трети фактор - „избягване на страничните ефекти от терапията” доказва промяна в отношението на пациента в хода на терапията на база на преживени странични ефекти и своеобразен опит. Много ясно се наблюдава и взаимовръзката между качеството на живот и отношението на пациента към терапията, което е с прогностично значение. Отношението на пациента се повлиява от качеството на живот, което е пряко свързано с проявата на странични ефекти от прилаганата терапия. Според нашите резултати преди започване на терапията много пациенти биха приели тежката токсичност в замяна на удължаване на живота, но след като изпитат част от страничните ефекти на лечението, тяхната убеденост далеч не е толкова голяма. Ето защо на базата на формирането на трети фактор при повторното попълване на въпросника може да се твърди, че нагласата на пациента е променлива величина и е пряко повлияна от нежеланите реакции от провежданата терапия.

Редица автори признават, че освен личното отношение на пациента към терапията и лекуващия го екип съществуват и други фактори - като отношенията в семейството, които корелират с нагласата на пациента, могат да повлияят реакциите му и отговора му към терапията. Затова семейното положение е доминанта при формиране на представите на самия пациент. На база на семейното си положение 147 от болните /79%/ са семейни (женени, омъжени), 5 са несемейни (2.7%), 19 или 10.2% са разведени, 15 (8%) - вдовец/вдовица, което формира възгледите и разбирането им към прилаганото лечение и повлиява техния избор.

Исходните физикални и туморни характеристики на пациентите, както и клиничната картина би трябвало да повлияват както отношението към терапията, така и преживяемостта. Тези с най-лоша прогноза е много по-вероятно да предпочетат удължаване на живота на всяка цена. В подкрепа на тази теза е проспективно, случай-контрол проучване на отношението на пациента към химиотерапията, където пациентите с новодиагностицирани солидни тумори приемат в много по-голяма степен високата токсичност и за най-малък шанс за полза (удължаване на живота, излекуване или подобряване на симптоматика) отколкото тези, които нямат онкологично заболяване. Не открихме статистически значима взаимовръзка между отношението на пациента и преживяемостта, което е в съответствие с резултатите на друго многоцентрово проучване в тази област - PLUS, но пациентите с най-голяма преживяемост са тези, които държат на максимално удължаване на живота, само когато то е свързано и с нормално качество на живота. Затова разбирането на отношението на пациента към терапията би могло да подпомогне лекари и пациенти в избора и целта на най-добрия терапевтичен и индивидуализиран подход.

В последните години основна насока в терапията както на рака на белите дробове така и на всички онкологични заболявания е индивидуализирането на подхода към самия пациент. Оценката на неговото отношение предполага познаване на психическата компонента, докато самото онкологично заболяване има своя етиология, на базата на сложни молекулярни пътища, станали обект на научен интерес с разкодирането на човешкия геном. Ерата на таргетната терапия в лечението на рака на белите дробове започва с откриването на активизиращите мутации в EGFR гена и въвеждането на обратимите (gefitinib, erlotinib) и необратими (afatinib) TKI в ежедневната практика, ALK пренареждането за терапия с ALK-инхибитори, с които се постави начало на нов подход в терапията на това заболяване. Въвеждането на много нови таргетни молекули изведе на преден план молекулярното профилиране на тумора за оптимизиране на терапевтичния подход на лечението на рака на белия дроб.

Повечето от съвременните автори занимаваща се с генетично профилиране при рак на белия дроб са фокусирани върху прогнозиране на рецидиви при ранен стадий на болестта, но подобни анализи са с прогностична стойност в по-късните етапи от неговото развитие. Молекулярният анализ на проби от биопсия може да се използва с прогностична цел, т.е. в случай на високо-рискови профили - предполагащи много патологични и фармакогенетични мутации, водещи до

резистентност към терапии, може да се очаква по-лоша обща преживяемост или най-малкото голямата вероятност за ранен рецидив след операция или в ход на лечението. Това от своя страна би дало възможност на лекарите да вземат по-информирани решения за терапевтичния подход и прогнозата на пациента, с което ролята на генетиката и фармакогеномиката в онкологията става все по-голяма и навлиза трайно в ежедневната клинична практика.

Неоспоримо доказателство за тези факти дават Kratz и сътр. в своето проучване, доказвайки, че са налице съществени разлики в преживяемостта на пациентите на базата на генетичния профил на туморите им. От 266 пациенти включени в проучването 73% са с високо рискови тумори, 17% със средно рискови и 10% с ниско рискови тумори. Цялостните резултати по отношение на 5-годишната преживяемост се различават значително между тези групи - само 25 % при високо-рисковата група докато при средната и ниско-рисковата е 50 % ($p = 0.0044$). Друга група автори (Shen и сътрудници) [205] също подчертават ролята на молекулярното профилиране като изследват микроРНК от препаратите на пациенти в IIB и IIIA (EGFR-mutant NSCLC) и откриват, че определени нива на експресия на мРНК говорят за повишен риск от рецидиви на болестта, намалена преживяемост и липса на отговор спрямо ТКИ, в случая гефитиниб.

За да подчертаем значението освен на отношението на пациента към терапията като нов подход в лечението, но и на индивидуалния прогностичен и предиктивен подход на базата на генетичен анализ, проведохме геномно секвениране, използвайки TruSight Cancer Panel на Алумина за кодиращи последователности в 94 гена и 284 SNPs, при 20 пациенти, попълнили въпросници в хода на нашето проучване. Установихме голямо разнообразие от генетични нарушения, отговорни за туморното възникване и прогресия - общо 243 мутации. Въз основа на световната база данни тези мутации най-общо можем да категоризираме в три групи - 1. Мутации свързани с възникването на рака на белия дроб (driver mutations) 2. Потенциални мутации отговорни за растежа и развитието на рака на белият дроб (вероятно патологични мутации) и 3. Мутации с неизвестно клинично значение. При задълбочен анализ на резултатите установихме изключително голяма хетерогенност на мутациите при изследваните пациенти. Реално всеки един пациент има уникална комбинация от генетични нарушения и в трите подгрупи мутации и именно това наложи подробното представяне на резултатите на всеки един пациент отделно и независимо от останалите. Пациентите бяха разделени на база хистологичен подтип и резултатите за патологичните мутации са изведени и спрямо хистологията. При всеки пациент открихме поне една ясна патологична мутация, водеща до загуба на функция на хаплоинсуфициентен ген. Засегнатите гени при пациентите с аденосквамозен карцином са APC (p.Ser2497Ter; p.Gly857Ter; c.730-1G>T), TP53 (p.Arg196Ter; p.Val197Met), BRCA2 (c.9089_9090insA), ATM (p.Tyr313Ter), NF1 (p.Arg304Ter), CDKN1C (p.Ala166Arg), PTEN (c.80-1G>T) и EZH2 (p.Arg288Ter); за пациентите с плоскоклетъчен карцином: TP53 (p.Glu204Ter, p.Arg306Ter, p.Glu298Ter), XPC (p.Gln320Ter), WT1 (p.Gly91Leu), NF1 (c.730+1G>A), KIT (c.1347-1G>T), TSC1 (c.663+1G>T), MSH2 (p.Tyr522Ter) и GPC3 (p.Glu196Ter); за едроклетъчен карцином: TP53 (p.Gln167Ter), BRCA2 (Thr3033Asn), MET (p.Glu355Ter); за аденокарцином, които в световен мащаб е и най-изследвания

хистологичен подтип: *TP53* (p.Arg213Ter), *FH* (p.Arg343Ter). Прави впечатление засягането на *TP53* гена при всички хистологични подтипове. Туморния супресорен ген *TP53* е един от най-често мутиралите при карциномите. При карцинома на белия дроб мутация в него се среща при 46 % от аденокарциномите и при 90 % от аденосквамозният карцином. Независимо от честотата на неговите мутации до сега той не е бил обект на прицелна терапия. Едно от обяснението на този факт е изключителното разнообразие на мутациите на гена. *TP53* мутира в цялата кодираща последователност на гена, което има различни последствия - от нон-сенс до мис-сенс мутации. Всеки пациент също е носител на други соматични и герминативни потенциално патологични мутации като хетерозиготни нонсенс, както и много други миссенс мутации в други гени, определени като патогенетични по алгоритъма на RadialSVM. Генетичното разнообразие определя хетерогенността на туморите на рака на белите дробове, като подчертава ролята на генетичния анализ за адекватен подход в диагностиката и терапията на заболяването. Голямата хетерогенност, наблюдавана при пациентите, подчертава важността от задълбочен анализ на генома при NSCLC за идентифицирането на механизмите и сигнални пътища с клинично значение и съответно персонализиран подход. След клинична валидация, молекулярното профилиране чрез NGS може да се интегрира в практиката с цел да се организира голяма база данни за потенциални мутации, които в бъдеще биха могли да служат като основа за изследвания и откриване на нови таргети и терапии.

Резултатите доказват и че причината за ниската успеваемост при лечението на рака на белия дроб е именно липсата на индивидуална терапевтична схема при всеки един пациент. Тази необходимост се потвърждава от редица съвременни автори. Единствено персонализираната медицина ще даде възможност за пълното прекъсване в механизма на растеж на раковите стволови клетки. Те съставляват малък процент от всички туморни клетки и са уникални с това, че притежават качествата на самообновяване и плурипотентност (способност за неограничен пролиферативен капацитет), както и способността да не се повлияват от химио и лъчетерапия. Именно те са причината за рецидивизиране на заболяването след радикална оперативна терапия с последвала химио и/или лъчетерапия.

Друга причина за лош резултат от проведеното лечение, неповлияване или резистентност, са фармакогенетичните особености на всеки отделен пациент. За изследваните 19 пациенти беше проведен и фармакогенетичен анализ с интересни резултати. Отдиференцирани са 15 мутации с фармакогенетично значение, които според световната база данни имат отношение към отговора и ефекта от терапия (*TP53* (хромозома 17) SNP: rs 1042522; *ERCC2* (хромозома 19) SNP: rs 1799793; *ARID5B* (хромозома 10) SNP: rs 10821936; *XPC* (хромозома 3); *EGFR* (хромозома 7); *ERCC2* (хромозома 19) SNP: rs 13181), повечето от които до сега са извеждани и при други онкологични заболявания и имат ясно изразен ефект при определени цитостатици и таргетни терапии.

Към други лекарства, използвани в ежедневната практика (*CDK4* (хромозома 12); *HNFI1A* (хромозома 12); *MC1R* (хромозома 16); *KIF6* (хромозома 6); *SLCO3A1* (хромозома 15); *CHRNA3* (хромозома 15); *HRH1* (хромозома 3)).

За други все още няма данни, но включването им като вече регистрирани в дадено проучване към световната база данни дава възможност за по-бързо изясняване на тяхното значение (*FGFR2* (хромозома 10); *AGPHD1* (хромозома 15); *ADH1B* (хромозома 4)) както и подчертава връзката им със странични ефекти след други проведени терапии. На база на получените резултати може да се твърди, че фармакогеномиката е крайъгълен камък в терапията на онкологичните заболявания, в частност на карцинома на белите дробове, област, която все още не е достатъчно добре разработена, но проучванията в тази посока биха оптимизирали и индивидуализирали подхода в лечението на пациентите.

ИЗВОДИ

1. Оценихме промяната в отношението на пациента към терапията преди започване на лечение и след провеждане на няколко курса (4-6) химиотерапия.
Отношението на пациента към химиотерапията се променя в зависимост от степента на изява на страничните ефекти.
2. Въз основа на анализа по стадий на заболяването, възраст при диагноза, пол и хистология, получените данни на база регистрацията на рака за България, в нашето проучване изведохме плоскоклетъчния карцином на белия дроб като най-често диагностициран, обратно на световните данни, където първа позиция се заема от аденокарцинома.

3. С анализа на прилаганата първа линия химиотерапия в нашата извадка доказахме видими различия между онкологични центрове, но се запазва тенденцията за придържане към общоутвърдените стандарти за лечение на злокачествени заболявания в страната, при значимо разнообразие на прилаганите схеми.
4. Установихме, че промяната в нагласите на пациента към терапията не оказва влияние върху общата преживяемост.
5. На базата на NGS секвениране, определихме молекулярни подтипове на рака на белия дроб.
6. Доказахме изключителна хетерогенност при различните хистологични подтипове на НДКБК.
7. Установихме генетични полиморфизми с фармакогенетично значение, които корелират пряко с отговора към терапията.
8. Определихме ключови патологични мутации с изявена роля в туморната генеза и прогресия.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път е направено проучване на болни с НДРБД едновременно за нагласа към лечение и за молекулярни подтипове на рака, определени чрез пълно геномно секвениране.

2. За първи път в страната се проучват групи болни с НДРБД и тяхното отношение към терапията - преди и след лечение.
3. За първи път в страната са определени генетични профили на НДРБД и са установени прогностични и предиктивни маркери за отговор към лечение.
4. За първи път са доказани генетични полиморфизми с фармакогенетично значение, които могат да послужат за индивидуализиран подход при лечение на пациентите.

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖИМ ХАРАКТЕР

1. Разработен е за първи път в България авторски въпросник за оценка отношението на пациента към терапията, който е валидиран посредством факторен анализ.
2. Определени са генетични маркери и полиморфизми в туморния геном, които допълват генетичната база данни.

НАУЧНИ ИЗЯВИ

I. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации в международни списания:

1. Chilingirova N., Hammoudeh Z., Balabanski L., Ivanov S., Vazharova R., Nikolova D., Kurteva G., Toncheva D., Chilingirov P. TruSight

Cancer Sequencing Panel reveals pharmacogenetic variants associated with sensitivity to chemotherapy in lung cancer; memo - Magazine of European Medical Oncology - An International Journal for Oncology and Haematology Professionals, memo DOI 10.1007/s12254-015-0244-2, Volume 8, Issue 3 2015

2. N. Chilingirova, L. Balabanski, D. Toncheva, G. Kurteva, D. Damyanov, P. Chilingirov Identifying the genetic landscape of squamous cell carcinoma (SCC) and adenosquamous carcinoma (ASC) of the lung using next-generation sequencing (NGS), Ann Oncol (2015) 26 (suppl 1): i5. doi: 10.1093/annonc/mdv043.16
3. N. Chilingirova, L. Balabanski, G. Kurteva, D. Toncheva, D. Damyanov, P. Chilingirov, Detection of driver mutation heterogeneity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) using next generation sequencing (NGS), published online on 11.09.2015 <http://www.europecancercongress.org/>
4. N. Chilingirova, L. T. Balabanski, S. Ivanov, R. Vazharova, D. Toncheva, G. Kurteva, Detection of extensive driver mutation heterogeneity in 5 Bulgarian patients with adenosquamous carcinoma of the lung, European Journal of Human Genetics, Vol.23, Suppl. 1, June 2015, Nature Publishing Group
5. N. Chilingirova, Z. Hammoudeh, L. Balabanski, S. Ivanov, R. Vazharova, D. Nesheva, B. Rukova, S. Karachanak-Yankova, O. Antonova, R. Staneva, S. Hadjidekova, I. Dimova, V. Damyanova, G. Kurteva, D. Toncheva, Pharmacogenomic study of non-small cell lung cancer, European Journal of Human Genetics, Vol.23, Suppl. 1, June 2015, Nature Publishing Group

Публикации в български списания:

1. Н. Чилингирова. Роля на туморните маркери. Списание Ревматология 2013, брой 1, стр. 30
2. Н. Чилингирова, Д. Дамянов, Г. Куртева, Отношение на пациента към терапията, списание Онкология, 2014, брой 1, стр. 17
3. Н. Чилингирова, Г. Куртева, Д. Тончева, Рак на белия дроб и генетика, списание Онкология, 2015, (под печат)

4. Н. Чилингирова, Г. Куртева, Д. Тончева, Роля соматичните мутации за клиничната практика в онкологията, списание Онкология, 2015, (*под печат*)

II. ДОКЛАДИ НА КОНГРЕСИ И НАУЧНИ КОНФЕРЕНЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. 16-18.05.2014 4th International Meeting of Young Oncologist Club Bulgaria, New Aspects in the Treatment of lung Cancer, Golden Sands, Bulgaria; Presentations:
 - 1) SCLC - then and now
 - 2) Physicians` attitudes and perspectives toward their work and development of medical oncology in Bulgaria
3. 25-29.09.2015 ECC/ESMO 2015 Vienna, Austria; Poster session: N. Chilingirova, L. Balabanski, G. Kurteva, D. Toncheva, D. Damyanov, P. Chilingirov, Detection of driver mutation heterogeneity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) using next generation sequencing (NGS)
4. 15-18.04.2015 ELCC 2015 Geneva, Switzerland; Poster session: N. Chilingirova, L. Balabanski, D. Toncheva, G. Kurteva, D. Damyanov, P. Chilingirov Identifying the genetic landscape of squamous cell carcinoma (SCC) and adenosquamous carcinoma (ASC) of the lung using next-generation sequencing (NGS)
5. 06-09.06.2015 ESHG 2015 Glasgow, Scotland, Poster Discussion: N. Chilingirova, L. T. Balabanski, S. Ivanov, R. Vazharova, D. Toncheva, G. Kurteva, Detection of extensive driver mutation heterogeneity in 5 Bulgarian patients with adenosquamous carcinoma of the lung
6. 06-09.06.2015 ESHG 2015 Glasgow, Scotland, Poster Discussion: N. Chilingirova, Z. Hammoudeh, L. Balabanski, S. Ivanov, R. Vazharova, D. Nesheva, B. Rukova, S. Karachanak-Yankova, O. Antonova, R. Staneva, S. Hadjidekova, I. Dimova, V. Damyanova, G. Kurteva, D. Toncheva, Pharmacogenomic study of non-small cell lung cancer

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторката изказва искрени благодарности към научните си ръководители проф. д-р Галина Куртева и чл. кор. проф. д-р Драга Тончева и научните консултанти д-р Данаил Дамянов и доц. Мирчо Вуков за безценните съвети и подкрепа, както и към научното жури за помощта и приноса към настоящата работа.

По отношение на събирането на клиничния материал бих искала да благодаря на лекарските екипи на клиниките по медицинска онкология към КОЦ Стара Загора, МБАЛ Сердика София, КОЦ Хасково и СБАЛО ЕАД - д-р П. Чилингиров, д-р К. Койнов и д-р Р. Кръстева, д-р В. Балабанов, за градивната критика на д-р К. Видинов и за незаменимата професионална помощ на д-р Г. Джупанов. Без тяхната неуморна работа и професионализъм този труд не би бил възможен.

Не на последно място изказвам безкрайната си признателност и благодарност към семейство си за безрезервната подкрепа и огромно търпение.