

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА  
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ**

**„ПРОФ. ИВАН ЧЕРНОЗЕМСКИ” - ЕАД, СОФИЯ**

**Клиника по Лъчелечение**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”**

**Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)**

**Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)**

**на**

**Д-р Кирил Желев Желев**

**ПРОГНОСТИЧНОТО ЗНАЧЕНИЕ НА ПРЕДОПЕРАТИВНАТА СКАЛА ЗА  
ОЦЕНКА НА РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ (NAR score) И НЕЙНАТА ВРЪЗКА СЪС  
СКЕЛЕТНИЯ МУСКУЛЕН ИНДЕКС ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА  
РЕКТУМ, ЛЕКУВАНИ С ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ**

**Научен ръководител:** Проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.

Доц. д-р Наталия Петева Чилингирова, д.м.

**Официални рецензенти:** Проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, д.м.н.

Проф. д-р Иван Щерев Донев, д.м.

Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

Доц. д-р Ася Андрианова Консулова - Кирова, д.м.

Доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова - Господинова, д.м.

**София, 2024 г.**

Дисертационният труд е представен на 117 страници и съдържа 18 фигури и 8 таблици. Литературната справка включва 302 заглавия. Проучванията по дисертационния труд са проведени в Отделение по лъчелечение в МБАЛ Уни Хоспитал – Панагюрище. Дисертационният труд е обсъден на разширен научен колегиум в УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“ – ЕАД София и е насочен за публична защита на заседание на Научния съвет на болницата. Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на.....от ..... часа в аудиторията на УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“ – ЕАД София, ул. „Пловдивско поле” № 6.

**Председател:**

Доц. д-р Ася Андрианова Консулова - Кирова, д.м.

**Външни членове:**

Проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, д.м.н.

Проф. д-р Иван Щерев Донев, д.м.

Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

Доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова - Господинова, д.м.

**Вътрешни членове:**

Доц. д-р Ася Андрианова Консулова - Кирова, д.м.

**Резервен външен член:**

Проф. д-р Бранимир Владимиров Спасов, д.м

**Резервен вътрешен член:**

Проф. д-р Веселина Методиева Първанова, д.м.

**Специални благодарности на научните ми ръководители:**

Проф. д-р Иглика Михайлова, д.м.

Доц. д-р Наталия Чилингирова, д.м.

**Специални благодарности на:**

Проф. д-р Иван Донев, д.м.

д-р Румен Лазаров

д-р Захари Захариев

На екипа на Отделение по лъчелечение и радиохирургия при МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен и МБАЛ „Уни Хоспитал“ - Панагюрище, на пациентите, които дадоха съгласие за участие в изследването и най-вече на семейството ми за подкрепата и търпението!!!

## **Съдържание:**

- 1. Използвани съкращения /5**
- 2. Увод /6**
- 3. Методика на проучването /8**
  - 3.1. Цел на изследването /8**
  - 3.2. Задачи /8**
- 4. Изследвани групи и методи /9**
  - 4.1. Материална база на дисертационния труд /9**
  - 4.2. Подбор на пациенти /9**
  - 4.3. Рутинни клинични изследвания /11**
  - 4.4. Стадиране на ректалния карцином /11**
  - 4.5. Медицинска история на пациентите /12**
  - 4.6. Специфични методи на изследването /13**
    - 4.6.1. Определяне на скелетния мускулен индекс (SMI) /13**
    - 4.6.2. Определяне на NAR score /15**
    - 4.6.3. Методи за медико-статистическа обработка на данните /16**
- 5. Резултати /17**
  - 5.1. Клинична и патологична стратификация на пациентите /17**
  - 5.2. Връзка между клиничния TNM стадий и прогресията на заболяването /25**
  - 5.3. Връзка между нивата на NAR и SMI /27**
  - 5.4. Асоциация между нивата на SMI и NAR score /28**
  - 5.5. Клинични резултати и прогностичната роля на NAR score /31**
- 6. Дискусия /33**
- 7. Заключение /36**
- 8. Изводи /37**
- 9. Приноси на дисертационния труд /38**
- 10. Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд /39**

## ***1. Използвани съкращения***

КРК - колоректален карцином

ЛХЛ – лъчехимолечение

МРТ - магнитно - резонансна томография

НАЛХЛ - неoadювантно съчетано лъчехимиолечение

ПЕТ/КТ позитронно-емисионна компютърна томография

РК- ректален карцином

СТ - компютърна томография

DFS - времето свободно от прогресия на болестта

NAR score - предоперативна скала за оценка на ректален карцином

SMMA - скелетната мускулна масата

SMI - скелетния мускулен индекс преди лечението

TNT – тотална неoadювантна химиотерапия

## 2. Увод

В онкологията възрастовата граница се определя за основен фактор при вземането на клинични решения. По-възрастните пациенти обикновено получават по-малко интензивно лечение поради наличие на множество съпътстващи заболявания, влошена функция на органи, когнитивни нарушения, липса на социална подкрепа и клинични решение за избягване на нежеланите ефекти от лечението. Отчитането само на хронологичната възраст може да постави в неблагоприятно положение някои пациенти, които може да са в противен случай „подходящи“.

Множество патофизиологични промени в опорно-двигателния апарат и неврологичните системи могат да бъдат приписани на процеса на стареене. Състояния, често срещани при по-възрастни пациенти, като остеопороза и болестта на Паркинсон, водят до постепенно влошаване на функционалния статус чрез повишена слабост, падания и фрактури. Също често срещано при пациентите над 63 години е постепенното намаляване на мускулната маса. При пациенти над 50-годишна възраст може да се отчете 1% намаление в мускулната маса годишно. Съответно, при 63-70 годишни, тежка мускулна загуба (дефиниран като масата на апендикуларен скелетен мускул, по-малка от две стандартни отклонения под млади, здрави контроли) има разпространение от приблизително 13–24%; докато при над 80 годишните това нараства до приблизително 50%.

В допълнение към различните фактори като възраст, работоспособност, стадий на заболяването, съпътстващи заболявания и резултат за мускулна слабост, за да се предприеме лечение и определяне на прогнозата, саркопения е друг полезен параметър, който може да бъде включен във вземането на решения.

Саркопенията все повече се приема за лош прогностичен фактор при лечение на пациенти с различни видове рак. Има все повече доказателства, които предполагат, че пациентите със саркопения са изложени на по-висок риск от развитие на непосредствени следоперативни усложнения и продължителен болничен престой след оперативно лечение. Поносимостта към лъчехимиолечението (ЛХЛ) при пациенти със саркопения е лоша поради повишеното разпространение на страничните ефекти и прекъсването на лечението. Това може да бъде обяснено с вариациите във фармакокинетиката на лекарствата, когато се използва телесната повърхност за изчисление на дозата. Пациенти

с ниска телесна маса имат нисък обем на разпределение на лекарствата и са относително предозирани. Провъзпалителните състояния може да доведат до увеличение на чернодробните цитохромни ензими, което да повиши системната експозиция на цитотоксичните лекарства.

Разпространението на саркопения при различни видове рак и етапи не е добре дефинирано в литературата. Може би това се дължи на липсата на универсална дефиниция и диагностични модели. Като цяло, саркопеничните пациенти с различни форми на рак имат намалена преживяемост в сравнение с тези без саркопения.

Тази разлика се наблюдава както при неметастатичните пациенти, така и при метастатични пациенти. Лъчетерапията играе жизненоважна роля в лечението на тумори на главата и шията, на гастроинтестиналния тракт, злокачествените заболявания като шийката на матката и пикочния мехур.

Колоректалният карцином (КРК) е четвъртият най - често диагностициран рак и е третото по честота злокачествено заболяване, което е причина за смърт при пациентите с онкологични заболявания в световен мащаб. За разлика от всички видове рак на дебелото черво, ректалния карцином (РК), поради анатомичните ограничения на костния таз, се характеризира с инвазивен растеж и има различен хирургичен подход и стратегии за лечение и резултати. Поради отличния локален контрол, неoadjuвантно съчетано лъчехимиолечение (НАЛХЛ) е установено като стандартно лечение при локално авансирал РК.

Последните проучвания съобщават, че саркопенията е свързана с отрицателен резултат след хирургично лечение на РК. Освен това наличието на саркопения при пациенти с РК е свързано с повишена токсичност на химиотерапия и постоперативни усложнения.

Ефектът на саркопенията върху ефективността на НАЛХЛ при пациенти с РК обаче не е напълно изяснен. Поради това лечението на пациенти с рак със саркопения крие риск, което може да наложи промяна в лечебната стратегия на клиницистите.

Скоросни проучвания предполагат, че развитието на саркопения, измерено чрез промяната в площта на скелетната мускулна масата на (SMMA) на ниво L3 при

компютърна томография (СТ), може да бъде отрицателен индикатор за отговора към НАЛХЛ.

Предоперативната скала за оценка на ректалния калцином (NAR score) е разработен като съставна, краткосрочна крайна точка за клинични изпитвания, включващи неoadjuvantна терапия за РК. Проучвания подкрепят неговата полза като предиктор на общата преживяемост при тези пациенти.

Нито едно проучване не е изследвало връзката между наличието на саркопения и NAR score.

### ***3. Методика на проучването***

#### ***3.1. Цел на изследването***

Целта на това изследване е да се идентифицира нов диагностичен и прогностичен биомаркер при български пациенти, диагностицирани с локално – авансирал РК, провеждащи НАЛХЛ, последвани от оперативно лечение, чрез изследване връзката между скелетния мускулен индекс преди лечението (SMI) и NAR score.

#### ***3.2. Задачи:***

1. Да се селектират пациенти с карцином на ректум, които са провели НАЛХЛ и оперирани радикално, да се стратифицират по демографски и клинично-патологични показатели и да се проследят за прогресия на заболяването;
2. Да се определи SMI при пациентите преди започване с НАЛХЛ и след извършване на оперативно лечение;
3. Да се изчисли NAR score след извършване на оперативно лечение;
4. Да се потвърди потенциалната прогностична роля на NAR score при пациенти с локално авансирал ректален карцином;
5. Да се изследва промяната в нивата на SMI сред участниците;
6. Да се установи има ли корелация между нивата на SMI и NAR score;



7. Да се установят корелации между нивата на NAR score и различни клиничко-патологични показатели (възраст, пол, стадий);
8. Да се определи значението на SM1, като потенциален биомаркер;
9. Да се потърси зависимост между високият SM1 и ниският NAR score и времето свободно от рецидив на заболяването;

## **4. Изследвани групи и методи**

### **4.1. Материална база за реализиране на дисертационния труд**

- Отделение по Лъчелечение – Многопрофилна болница “Уни Хоспитал” – Панагюрище

### **4.2. Подбрани пациенти**

В ретроспективно изследване бяха включени български пациенти, диагностицирани с РК (n=91) на базата на анамнеза, клиничен преглед и клиничко-лабораторни изследвания и в съгласие с критериите на American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition. Научното изследване е извършено при спазване на всички етични изисквания и ограничения съгласно Декларацията от Хелзинки. Използването на тези данни за настоящото изследване беше одобрено от Комисията по етика на научните изследвания.

Всички включени в изследването пациенти бяха на възраст над 18 години. За всеки пациент беше налична информация за основни клиничко-лабораторни параметри, за терапия и комплексна клинична оценка, за прогресията на заболяването. Всички изследвани пациенти бяха в II-III стадий на заболяването, с неметастатичен локално авансирал ректален аденокарцином, които са претърпели операция 6-8 седмици след НАЛХЛ.

### **Включващи критерии:**

1. Възраст над 18 години
2. Лъчелечение (ЛЛ) проведено до обща доза от 50 Gy в 25 фаракции съчетано с Капецитабин (1600 mg/m<sup>2</sup>) per os (p.o.), да е проведена в Отделение по лъчелечение – Многопрофилна болница “Уни Хоспитал” – Панагюрище

3. Пациенти с хистологично доказан РК чрез биопсия
4. cT3-T4 или TxN+ тумор, локализиран в среден или дистален ректум на компютърна томография (КТ) и магнитно - резонансна томография (МРТ);
5. Извършена мезоректална ексцизия 6-8 седмици след провеждане на НАЛХЛ;
6. Пациенти в II-III стадий дефиниран според 8<sup>мо</sup> издание на AJCC (American Joint Committee on Cancer)
7. Адекватни лабораторни показатели като ПКК, бъбречна и чернодробна функция
8. ECOG PS – пърформанс статус < 1

#### **Изключващи критерии:**

1. ECOG PS - пърформанс статус над 2
2. Наличие на висцерални метастази
3. Анамнеза за друго онкологично заболяване
4. Тежки и неконтролирани придружаващи заболявания

#### **4.3. Рутинни клинични изследвания**

Данните за изследване и проследяване са предварително дефинирани и събирани в динамика (с първа времева точка непосредствено преди започване на НАЛХЛ). Провеждани са следните процедури:

1. Анамнеза и клиничен преглед
2. Кръвни проби за хематологичен и биохимичен рутинен анализ
3. Образна диагностика - КТ, МРТ, позитронно-емисионна компютърна томография – (ПЕТ/КТ) като изходни изследвания и рестадиране на 3-ти месец след провеждане на оперативното лечение

#### **4.4. Стадиране на ректаления карцином**

Стадият на заболяването е определен по TNM (тумор, лимфни възли, метастази) класификацията, която е разработена съвместно от AJCC (American Joint Committee on Cancer) и UICC (International Union Against Cancer). Това е международна

клиникоанатомична система за стадиране на РК, базираща се на три основни компонента:

T - описващ анатомично локалната експанзия на първичния тумор

N - описващ наличието/липсата на метастази в регионалните лимфни възли,

M - описващ наличието/ липсата на далечни метастази.

### **Други компоненти на TNM**

#### **G (grade) Степен на диференциация:**

Gx - степента на диференциация не може да се определи

G1 - добре диференциран

G2 - умерено диференциран

G3 - лошо диференциран

G4 - недиференциран

*Степента на диференциация се преценява според хисто- и цитоморфологичните критерии.*

#### **R класификация на резидуалните тумори**

Rx - наличието на резидуален тумор не може да се прецени

R0 - липса на резидуален тумор

R1 - микроскопски резидуален тумор

R2 - макроскопски резидуален тумор

#### **Префикси, даващи допълнителна информация**

m - множество първични тумори

y - класификация след неoadювантна лъче- и / или химиотерапия

г - рецидивирал тумор след интервал без заболяване

с - класификация на базата на клинична и/или радиологична оценка

р - класификация въз основа на патологична оценка

а - класификация след аутопсия

TNM класификацията помага да се установи анатомичната степен на заболяването, а комбинацията от трите фактора може да служи за определяне на клиничния стадий на тумора. Този метод позволява клиничното стадиране на злокачествените заболявания в стадии от I-IV. Основната цел на стадирането е да се стратифицират пациентите в съответствие с прогнозата, да се планират точно етапите на лечението и проследяването.

TNM класификацията търпи еволюция, която се оптимизира на база новите открития в областта на КРК. От първото и публикуване до момента тя има 8 издания.

#### ***4.5. Медицинска история на пациентите***

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

##### **Демографски данни**

*Имена (Инициали):*

*ID номер/дата на раждане:*

*Възраст:*

*Пол: мъж/жена*

##### **Медицинска история**

*Пърформанс статус/ECOG:* Общото състояние на всеки пациент според ECOG е оценено изходно като 0 или 1.

*Придружаващи болести:*

## **Информация за онкологичната болест**

*Клинична диагноза: локализация на първичния тумор, TNM стадиране, степен на диференциация*

*Дата на поставяне на диагнозата:*

*Обем на хирургия:*

*Хистологичен резултат: номер, дата*

*Локализация на първичния тумор:*

*Локализация на лимфни метастази:*

*Дата на започване на НАЛХЛ:*

*Изходни и контролни образни изследвания: КТ,МРТ, ПЕТ/КТ, оценка по RECIST 1.1*

*Преживяемост без прогресия:*

*Обща преживяемост:*

## **4.6. Специфични методи на изследване**

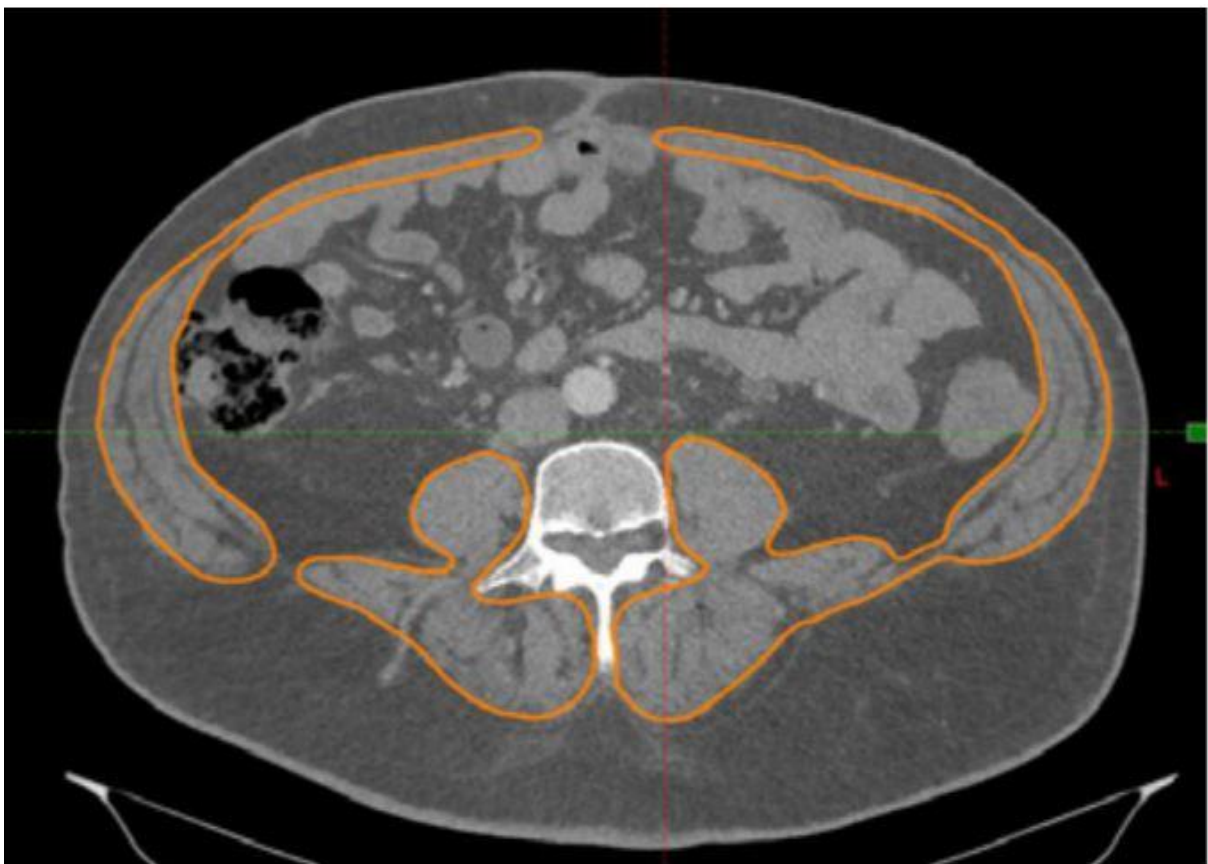
### **4.6.1. Измерване на SMI**

Измерването на телесния състав извършихме с компютър томография на всеки пациент получена по време на диагностицирането на ректалния карцином преди старта на НАЛХЛ.

Определянето на скелетната мускулна площ (SMA) е извършено на един аксиален срез с дебелина 5мм, направен в легнало положение, беше избран на нивото на напречните процеси на тялото на трети лумбален прешлен (L3). L3 SMA (cm<sup>2</sup>) бе количествено определен с помощта на софтуер Slice-O-Matic (версия 5.0 Tomovision).

SMA включва паравертебралните мускули, квадратус лумборум, ректус абдоминалис и вътрешни и външни коси мускули. Прагът на Хаунсфийлд единици (HU) от -29 до +150 беше използван за идентифициране на SMA. SMA се разделя на квадрата на телесната височина и се изразява като индекс на скелетната мускулатура (SMI,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). (Фигура 1)

***Фигура 1. Определяне площта на скелетните мускули ( $\text{cm}^2$ ) на ниво L3 преди неоадювантно лечение***



Пациентите са разделени в три групи по перцентили според SMI - нисък (до 33-ти перцентил), междинен (между 34-ти и 67-ти перцентил) и висок (над 67-ти перцентил), където медианата на SMI е 48.30 стойността до 33-ия перцентил е 45.38, а стойността на 66 перцентил – 64.80.

#### 4.6.2. Определяне на предоперативната скала за оценка на ректален карцином (NAR score)

Предоперативната скала за оценка на ректален карцином (NAR score) включва cT, за да се отчете понижаването на стадия на тумора, и pT и pN, които са повлияни директно от предоперативното лечение. NAR score се определя като :

$$NAR = \frac{[5 pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9.61}$$

За категорията pT и категорията pN беше предложено относителна стойност от 3 до 5, за да отрази въздействието на тези променливи, въз основа на номограмата на Валентини. Константата 12 е включена, за да поддържа всички резултати в скобите като положителни. Коефициентът на мащабиране 9.61 беше въведен, за да се гарантира, че крайните резултати варират от 0 до 100. NAR score беше категоризиран като нисък (<33-ти перцентил), среден (34-66-ти перцентил) и висок (>67-ти перцентил), където средният NAR score е 20.3, стойността в 33-ия перцентил е 14.98, а стойността в 66-ия перцентил е 30.07.

#### **4.6.3. Методи за медико-статистическа обработка на данните**

Данните бяха анализирани с помощта на SPSS софтуер вер. 23. Демографските характеристики бяха изразени като честоти и проценти за категориалните променливи и като медиани и средни стойности със стандартни отклонения за количествените променливи (SD). За статистически достоверни са приемани разлики, при които  $p \leq 0.05$ .

1. **Метод на статистическа групировка на данните** – признаците се подреждат според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове;
2. **Метод на статистическо оценяване** - чрез точкови оценки, чрез интервални оценки и чрез интервали на доверителност (CI);
3. **Chi-squared analysis** – за определяне на връзката между изходните клиникопатологични характеристики на пациентите и NAR score
4. **Ординална логистична регресия (Ordinal logistic regression analysis)** - за прогнозиране на нивата на биомаркера
5. **Корелационен анализ (Correlation analysis)** - за наблюдаване на връзка между SMI и NARscore
6. **Метод за изчисление на отношението на шансовете** - (odd ratio - OR) в 95% доверителен интервал (95% CI – confidence interval) и p-value;
7. **Непараметричен анализ** – чрез  $\chi^2$  по Spearman, чрез Kruskal-Wallis one -way ANOVA тест и чрез корелационен анализ по Spearman и др.; показващ разликите в отговора към неoadjuвантната терапията спрямо SMI
8. **Kendall Tau-c** – за представяне на връзка между нивата на SMI и NAR score разделени по персентили
9. **Анализ на съответствието (Correspondence analysis)** - представен графично чрез връзките между категориите с подобни категории, нанесени близо една до друга
10. **Анализ на преживяемостта** – чрез методите на Kaplan-Meier, разликите ще бъдат оценени чрез log-rank тест; Hazard ratio (HR)



## 5. Резултати

### 5.1. Клинична и патологична стратификация на пациентите

Следните клинични данни бяха събрани в хода на проучването: демографски данни (имена, възраст при диагностициране, пол и др.), TNM класифициране, клиничен и патологичен стадий, степен на диференциация на тумора, общо състояние според ECOG (PS), SMI, BMI, NLR, PLR.

Бяха изчислени преживяемостта без прогресия или дистално разпространение на болестта и общата преживяемост (с cut-off 32 месеца отговарящ на продължителността на проследяване в рамките на проучването) чрез използването на *IBM SPSS version 23*.

Исходните клинично-патологични характеристики на пациентите и връзката им с NAR score бяха обобщени в *Таблица 1*.

*Таблица 1 . Връзка между изходните клинично-патологични характеристики на пациентите и NAR score*

characteristic	NAR score			p-value
	low	intermediate	high	
Age				0.24
≥65	29(64.4%)	13(44.8%)	10(58.8%)	
<65	16(35.6%)	16(55.2%)	7(41.2%)	
Gender				0.70
male	32(71.1%)	18(62.1%)	11(64.7%)	

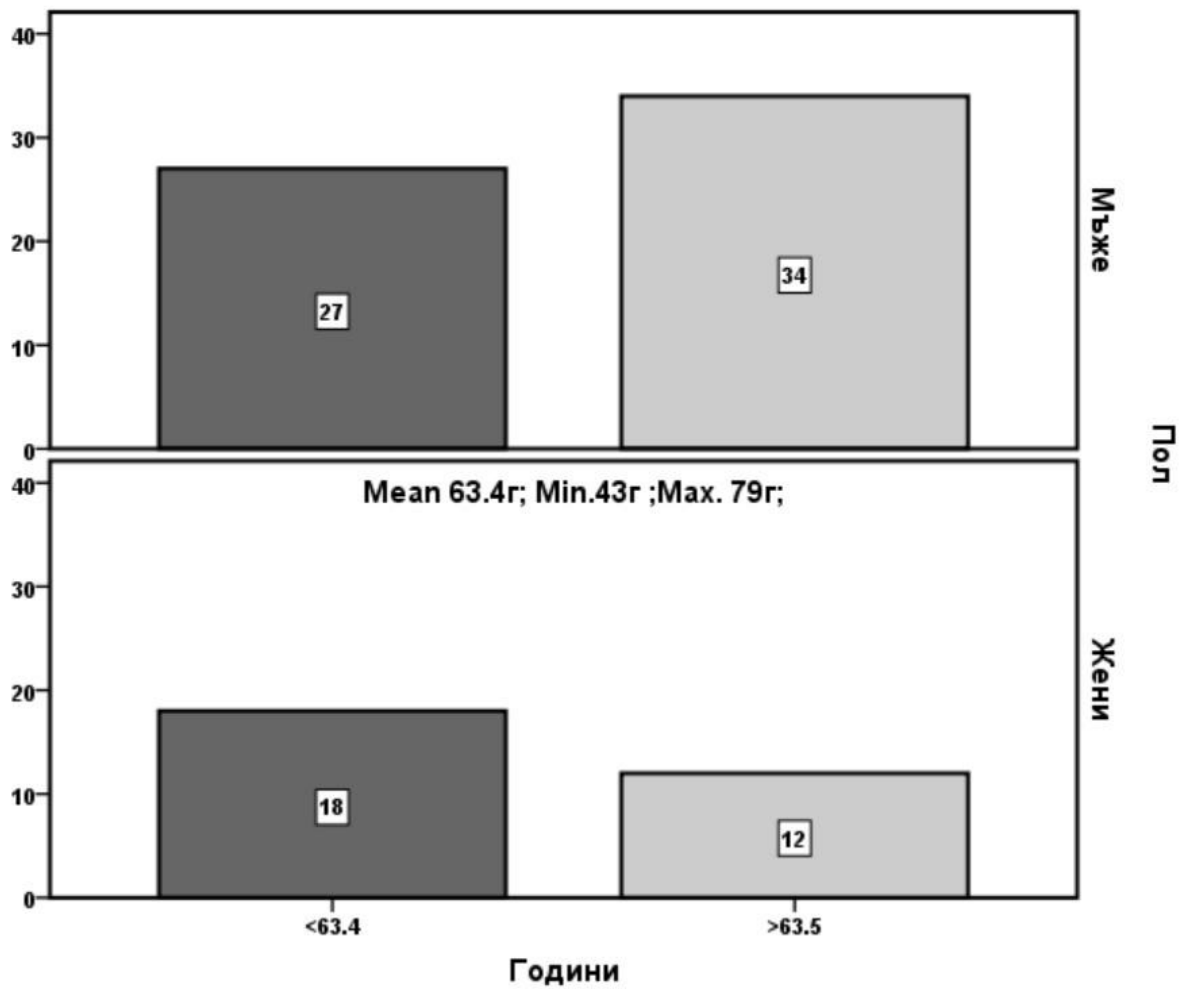
female	13(28.9%)	11(37.9%)	6(35.3%)	
Grade				0.85
1	9(20.0%)	8(27.6%)	3(17.6%)	
2	35(77.8%)	20(69%)	13(76.5%)	
3	1(2.2%)	1(3.4%)	1(5.9%)	
SMI				0.046
low	10(22.2%)	12(41.4%)	8(47.1%)	
intermediate	13(28.9%)	11(37.9%)	6(35.3%)	
high	22(48.9%)	6(20.7%)	3(17.6%)	
Clinical stage				0.012
II	17(37.8%)	10(34.5%)	0(0%)	
III	22(48.9%)	19(65.5%)	17(100%)	
Pathological stage				<0.001
I	34(75.6%)	0(0%)	0(0%)	
II	10(22.2%)	0(0%)	0(0%)	
III	1(2.2%)	29(100%)	17(100%)	

BMI	24.7±3.4	24.9±3.6	28.6±2.9	0.36
NLR	3.7±1.1	4.0±0.95	3.4±0.91	0.53
PLR	131.2±59.6	158.1±83.1	111.4±52.3	0.51

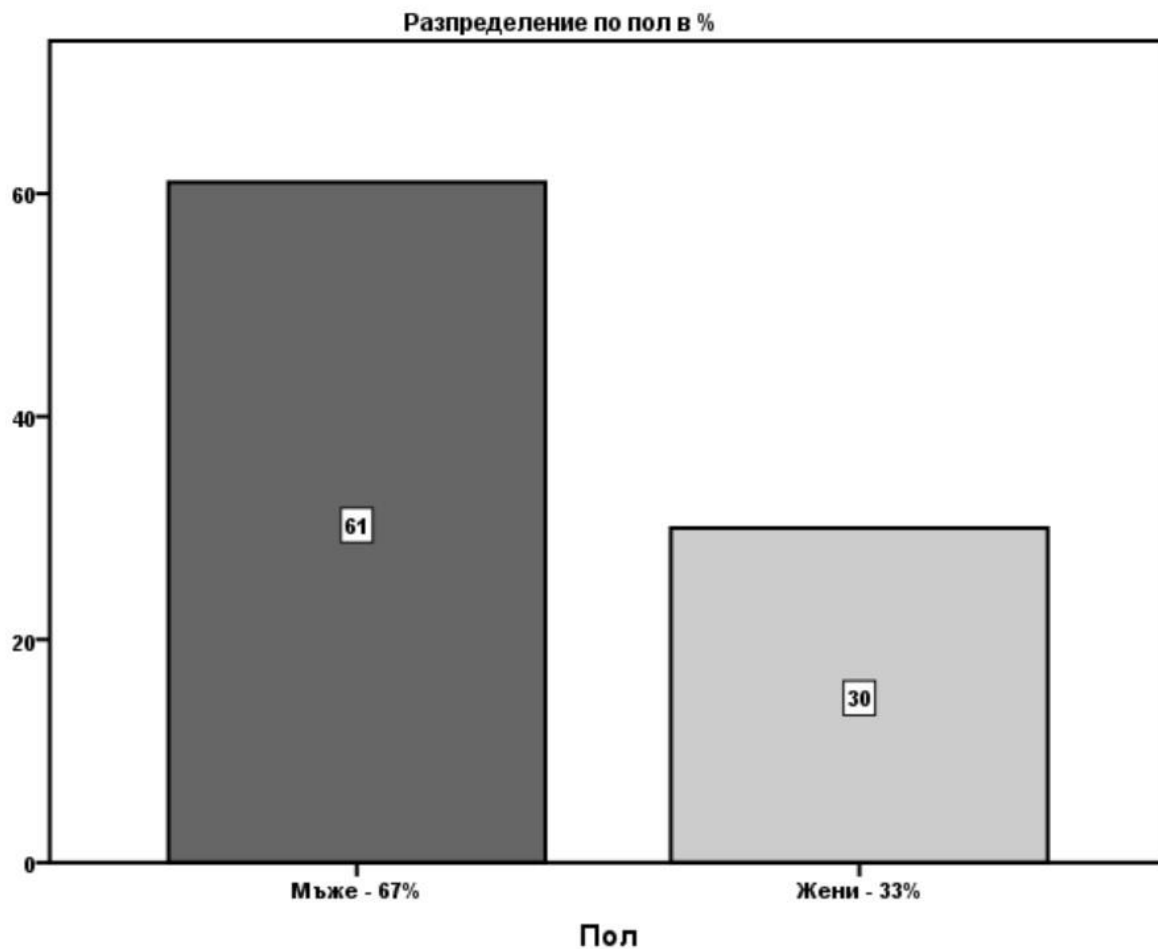
Нивата на NAR score не са свързани с възрастта на пациентите по време на диагнозата ( $p = 0.24$ ), пола ( $p = 0.70$ ). (Таблица 1) Няма значителни разлики между стойностите на BMI, NLR и PLR и NAR score. (Таблица 1) Нивата на NAR score са значително свързани с клиничния ( $p=0.012$ ), патологичния ( $p<0.001$ ) стадий, SMI ( $p=0.046$ ) и рецидив ( $p<0.001$ ) (Таблица 1)

### **Разпределение по групи**

Разпределението по пол е в полза на мъжете  $n= 61$  (67%) спрямо жените  $n=30$  (33%) в обща група пациенти ( $n=91$ ). Средната възраст на всички участници ( $n=91$ ) при поставяне на диагнозата  $63.4 \pm 8.4$  години, минималната е 44 години, максималната е 75 години (Фигура 2 и Фигура 3).

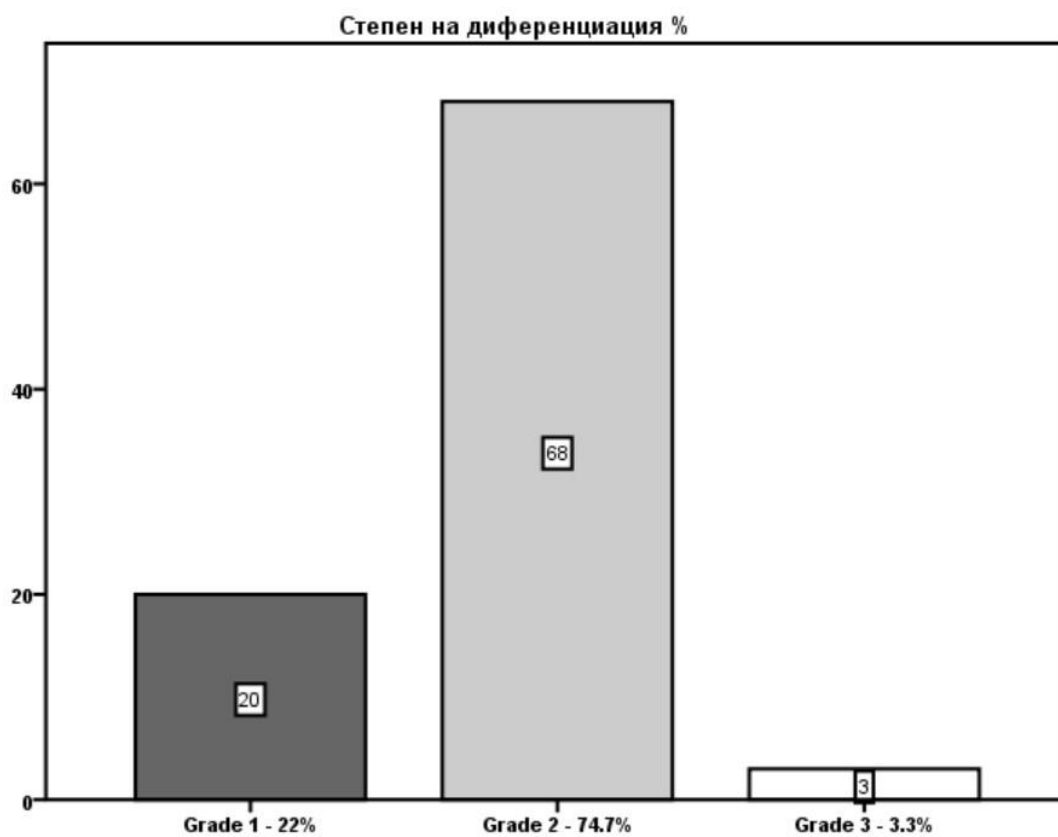


*Фигура 2. Разпределение на пациентите по години според пола*



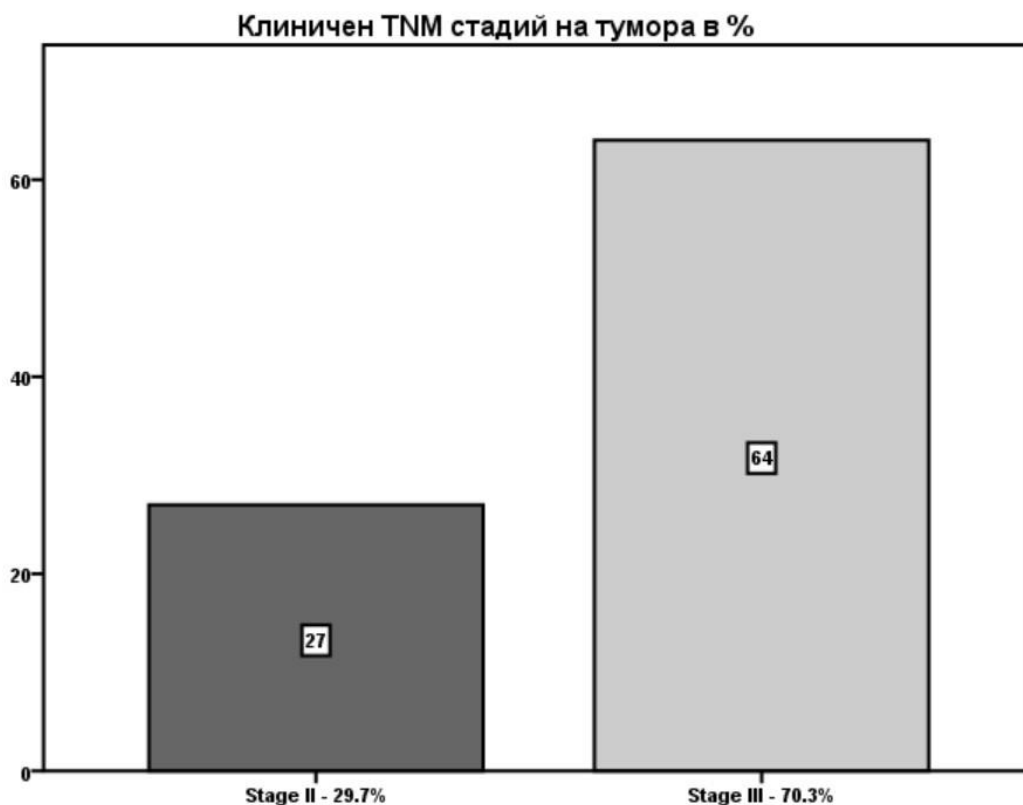
**Фигура 3. Разпределение на пациентите по пол в (%)**

При разпределението по степен на диференциация на тумора водещ е броя на пациентите с Grade 2 – умерено диференциран аденокарцином – 74.7% (n=68) следвани от групата на пациентите с Grade 1 – добре диференциран n=20 (22%) и Grade 3 – слабо диференцирани тумори 3.3% (n=3) съответно (Фигура 4).



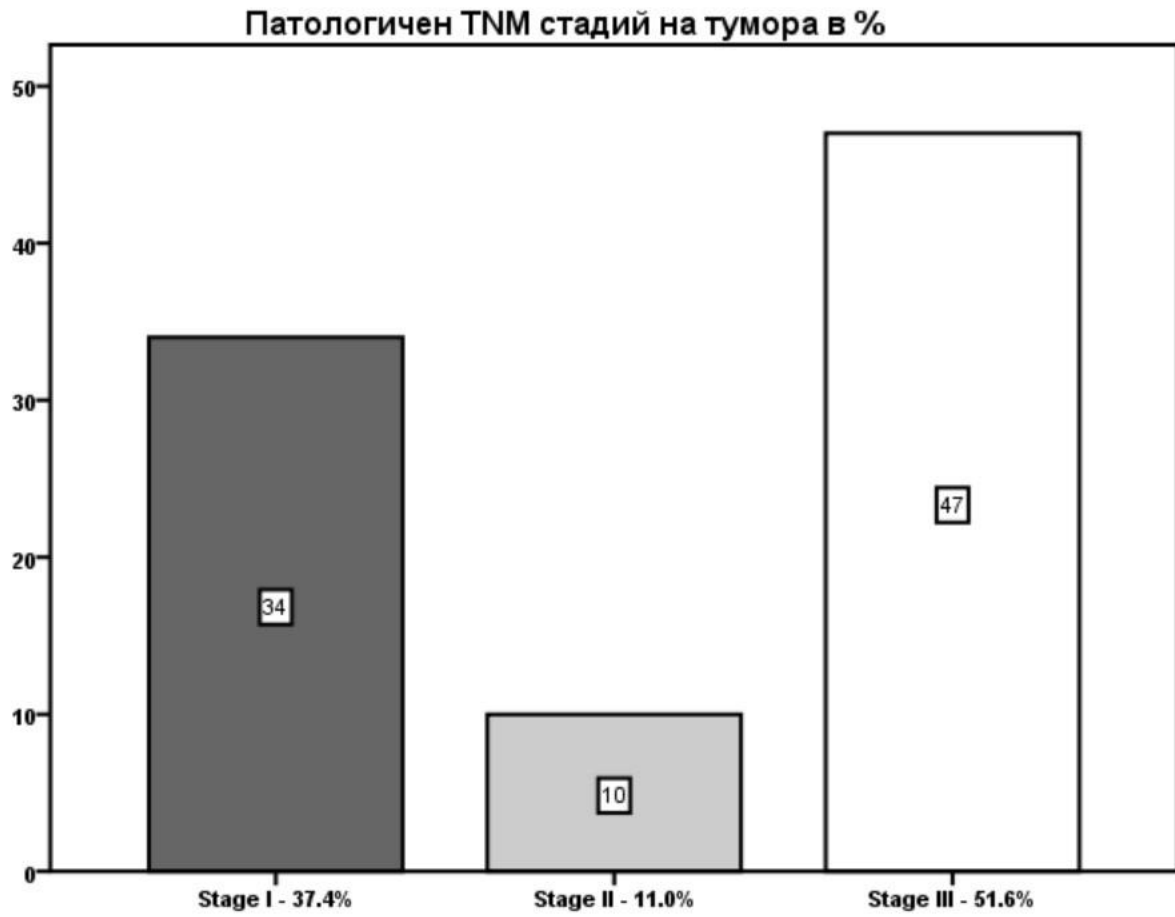
*Фигура 4. Разпределение на пациентите според степен на диференциация на тумора в (%)*

При разпределението по клиничните TNM стадии преди НАЛХЛ са II и III съответно при 27 (29.7%) и 64 (70.3%) пациенти (Фигура 5).



**Фигура 5. Разпределение на пациентите според клиничните TNM стадии на тумора в (%)**

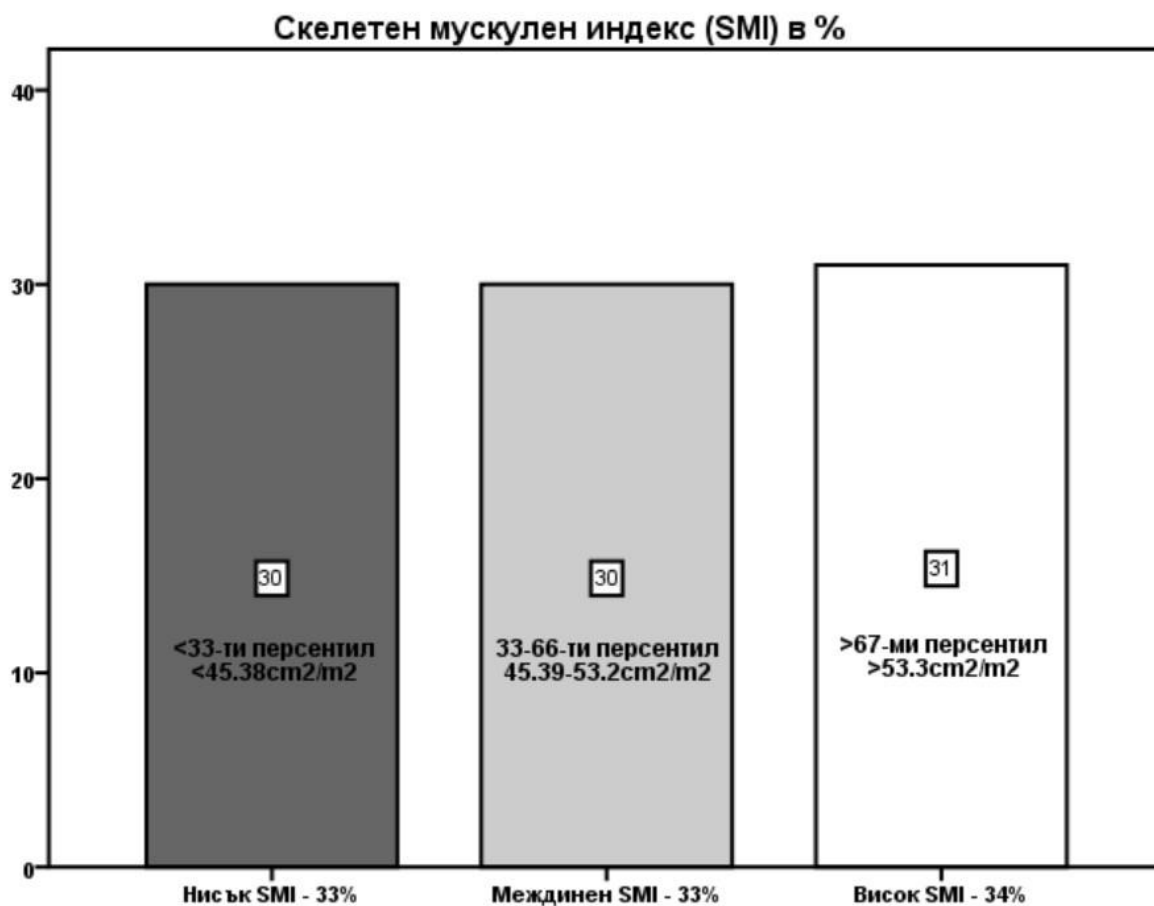
При разпределението по патологичните стадии след НАЛХЛ са както следва: патологичен стадий I, n=34 (37.4%) патологичен стадий II, n=10 (11%) и патологичен стадий III, n=47 (51.6%) (Фигура 6). Патологичният стадий I включва 12 (13.2%) пациенти с почти pCR (много малко туморни клетки във фиброзната тъкан).



*Фигура 6. Разпределение на пациентите според патологичните TNM стадии на тумора в (%)*

При разпределението имаше с 30 пациенти с нисък SMI - (33%), междинен SMI - 30 (33%) и висок SMI - 31 (34%) (Фигура 7). Според SMI - нисък (до 33-ти перцентил), междинен (между 34-ти и 67-ти перцентил) и висок (над 67-ти перцентил), където стойността до 33-ия перцентил е 45.38 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, а стойността над 67 перцентил – 53.30 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>.

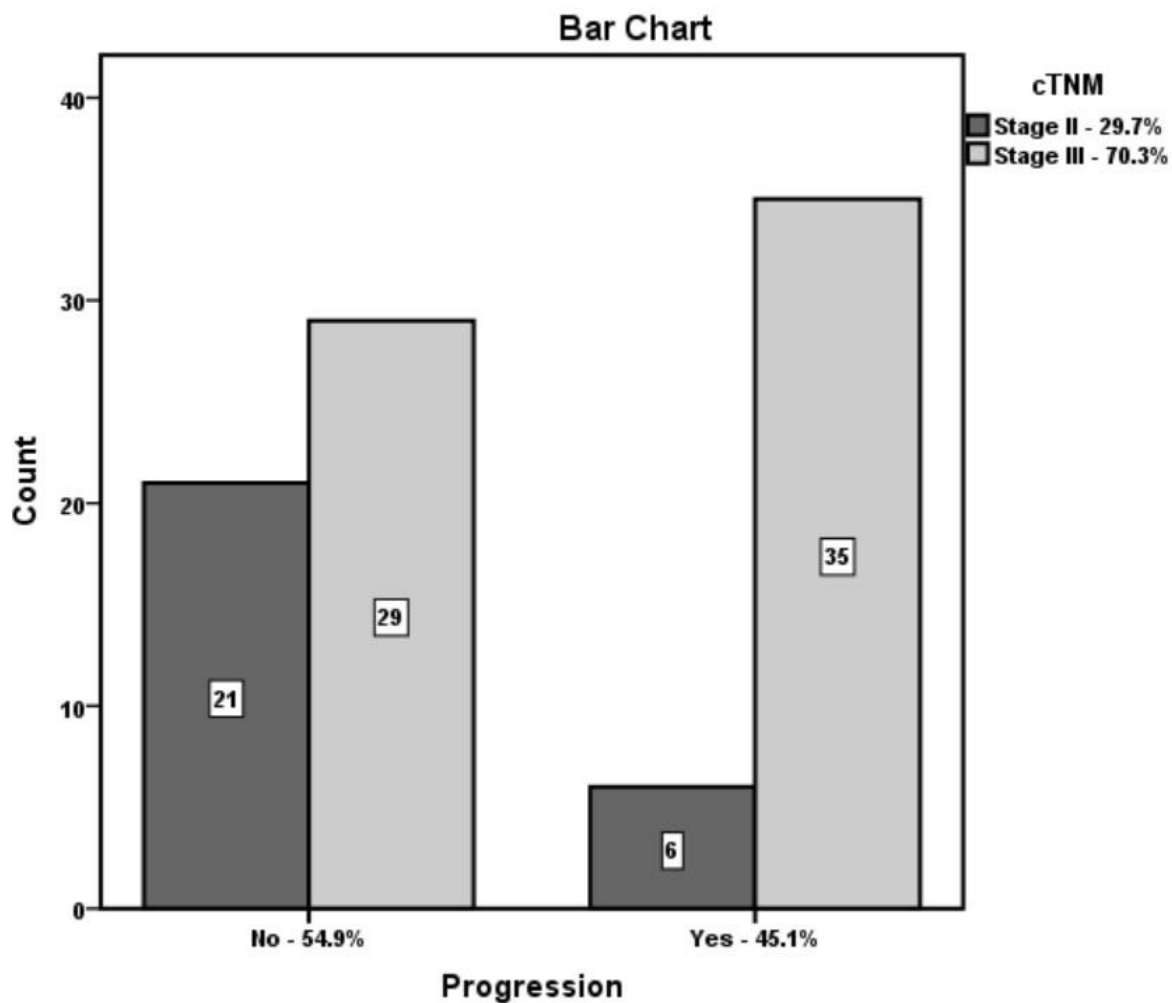




*Фигура 7. Разпределение на пациентите според SMI в (%)*

### *5.2. Връзка между клиничния TNM стадий и прогресията на заболяването*

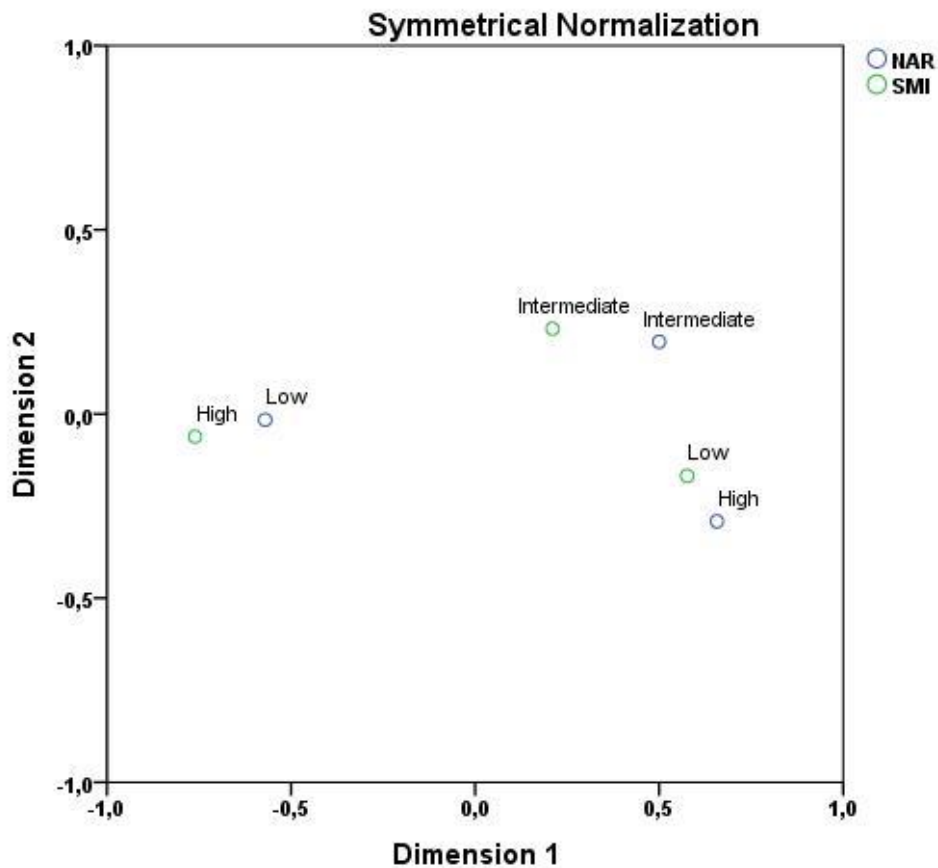
За да изследваме връзката между клиничния TNM стадий на заболяването и прогресиралите пациенти след проведено лечение използвахме Chi-Square анализ, ( $p=0.004$ ). (Фигура 8).



*Фигура 8. Графиката отразява връзката между клиничния стадий и процента на прогресия при пациенти провели лечение ( $p=0.004$ )*

### 5.3. Връзка между нивата на NAR и SMI

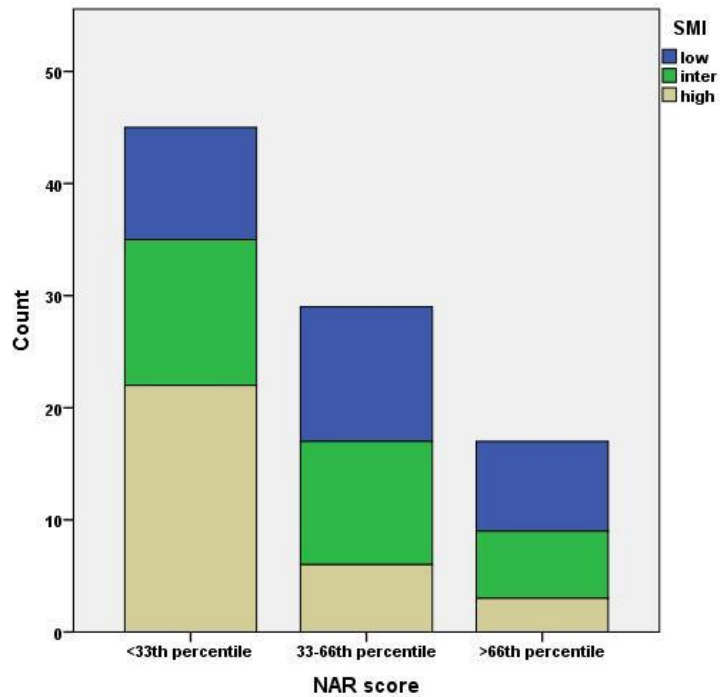
За да опишем връзката между нивата на NAR и SMI, използвахме анализ на съответствието (Фигура 9)



**Фигура 9.** Анализ на съответствието за представяне на връзката между нивата на NAR score и SMI.

**Графиката отразяват връзките между категориите с подобни характеристики, и анесени близо една до друга - висок SMI с нисък NAR score и обратно,  $p=0.046$**

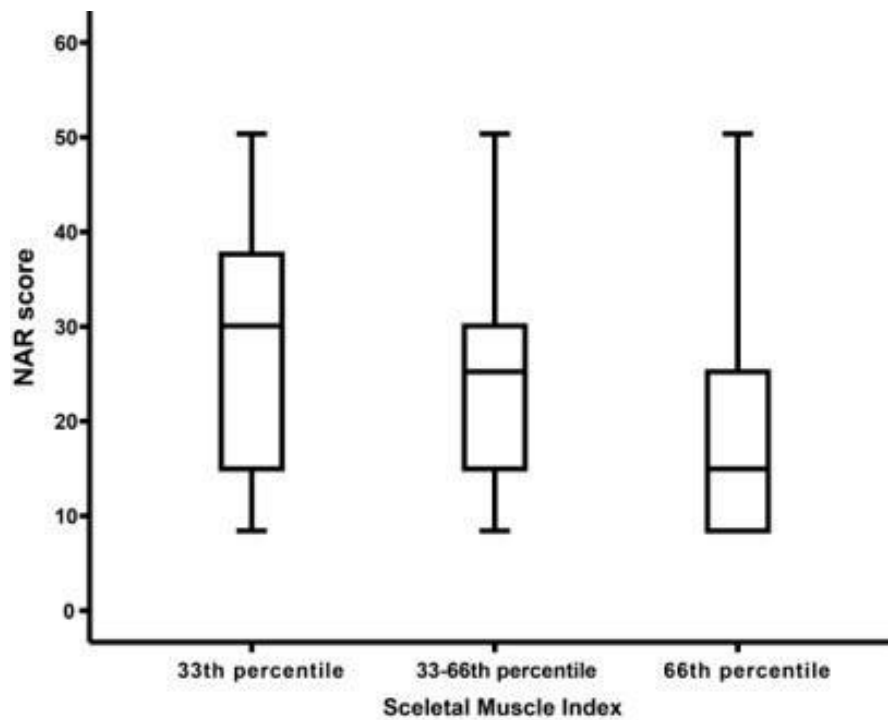
Използвайки Kendall Tau-c анализ, открихме сигнификантна връзка между нивата на SMI и NAR score разделени по персентиля. Тази връзка бе умерено силна (Kendall Tau-c=0.264;  $p=0.002$ ) (Фигура 10)



**Фигура 10.** Умерено силна връзка между нивата на SMI и NAR score разделени по перцентили (Kendall Tau-c=0.264; p=0.002)

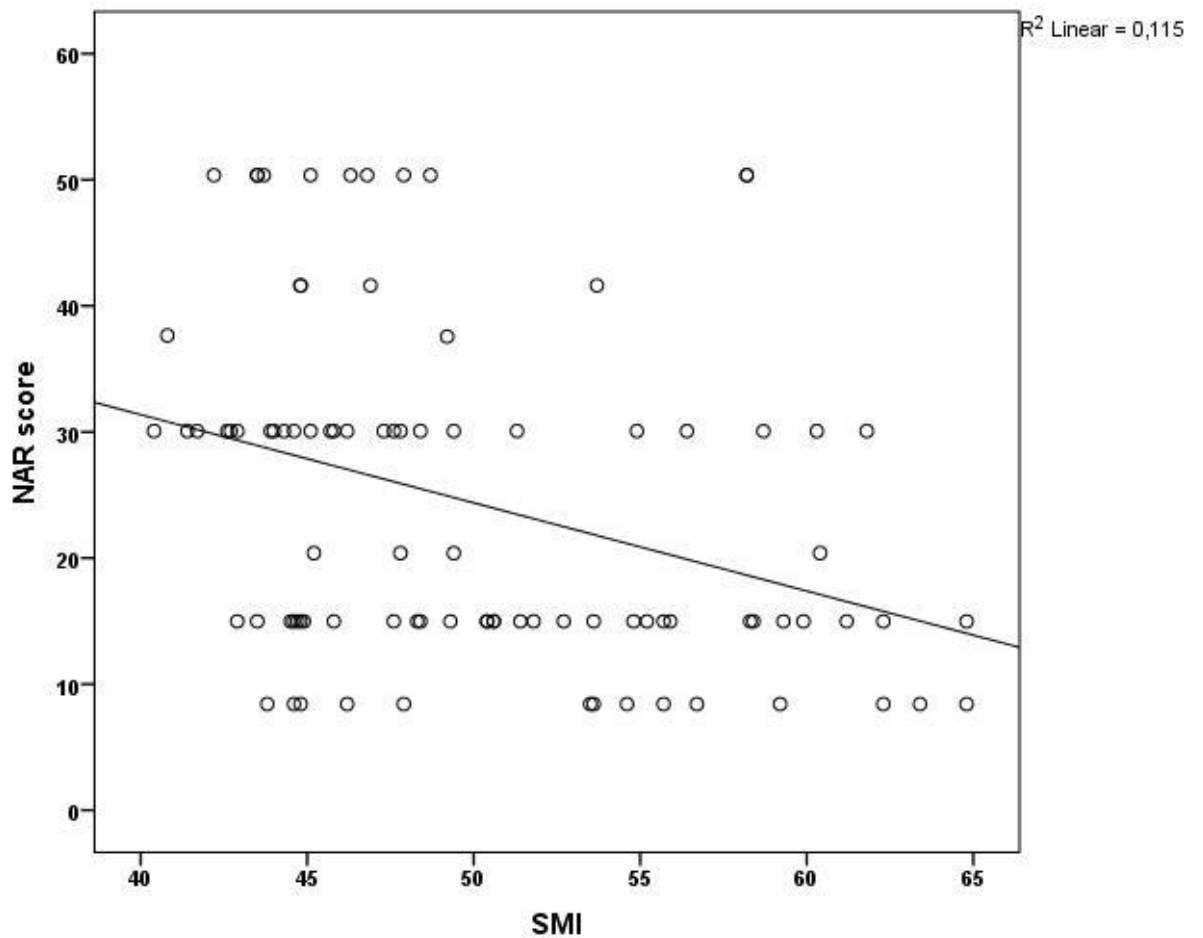
#### 5.4. Асоциация между нивата на SMI и NAR score

Крускал – Уолис еднопосочен дисперсионен анализ (Kruskal-Wallis one-way ANOVA analysis) показва, че има значителни разлики в NAR score само между висок и среден ( $18.8 \pm 4.4$  срещу  $25.7 \pm 4.8$ ;  $p = 0.044$ ) и висок и нисък SMI ( $18.8 \pm 4.4$  срещу  $28.5 \pm 5.2$ ). ;  $p = 0.007$ ) (Фигура 11).



**Фигура 11. Корелация на NAR score и SMI. Има значителни разлики в NAR score между висок и среден ( $18.8 \pm 4.4$  срещу  $25.7 \pm 4.8$ ;  $p = 0.044$ ) и висок и нисък SMI ( $18.8 \pm 4.4$  срещу  $28.2 \pm 5.2$ ;  $p = 0.007$ )**

Използвайки корелационен анализ е открита значително отрицателна корелация между NAR score и SMI ( $\rho = -0.365$ ;  $p < 0.001$ ) (Фигура 12).



**Фигура 12. Наблюдава се отрицателна корелация между стойностите на в NAR score и SMI ( $\rho = -0.365$ ,  $p < 0.001$ )**

При използване на ординална логистична регресия, след корекция за възраст и пол, наличието на нисък или междинен SMI се свързва с повишена вероятност за по-висок NAR score (estimate = 1.59, 95% CI = 0.48–2.71,  $p = 0.005$ ; estimate = 1.18, 95% CI = 0.12–2.24,  $p = 0.03$ ). (Таблица 2)

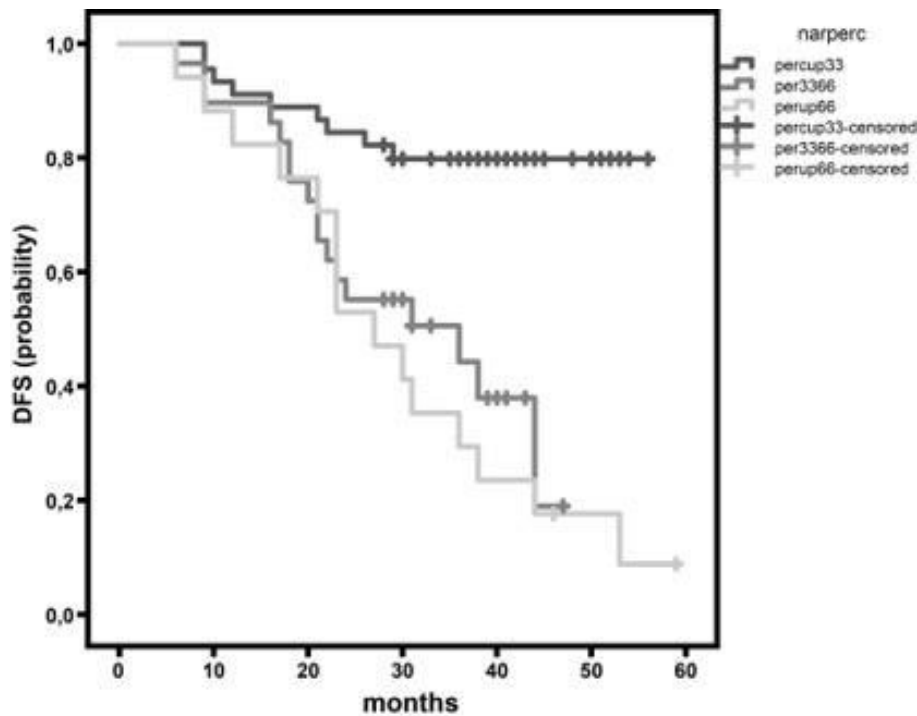
**Таблица 2. Ординална логистична регресия за прогнозиране на NAR score**

<b>marker</b>	<b>estimate <sup>a</sup> adjusted</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
<b>SMI - low</b>	1.59	0.48-2.71	0.005
<b>SMI - intermediate</b>	1.18	0.12-2.24	0.03

<sup>a</sup>Adjusted for gender and age

### **5.5. Клинични резултати и прогностичната роля на NAR score**

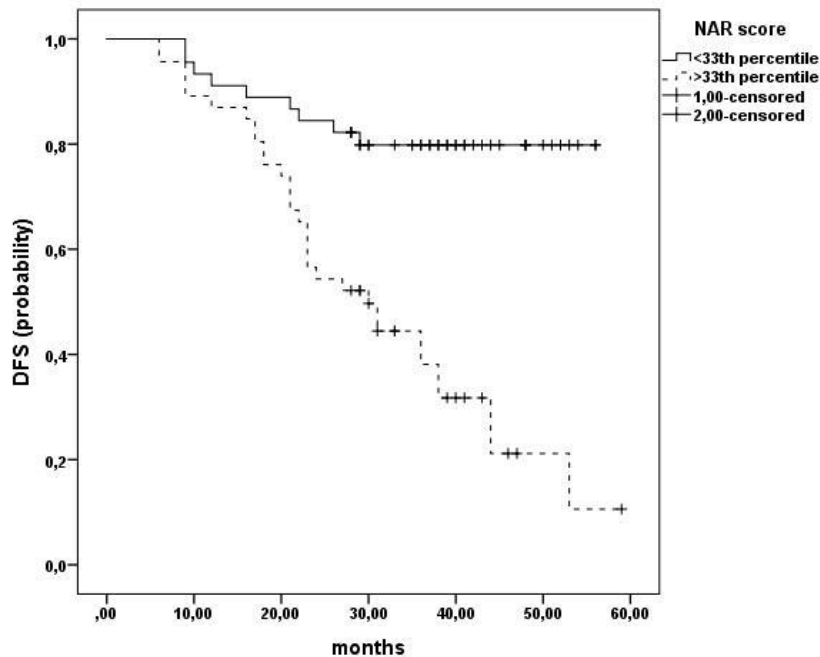
Средната продължителност на проследяването е 32 месеца. Пациентите с нисък NAR score са имали значително по-дълъг среден DFS (48.2 месеца; 95%, CI 43.50 – 52.83) в сравнение с пациенти с междинен и висок NAR score (31.01 месеца; 95%, CI 25.99 – 36.18; 29.88 месеца; 95%, CI 22.48 – 37.27 съответно; log-rank тест  $p < 0.001$ ). (Фигура 13)



**Фигура 13. Kaplan – Meier анализ на корелация между NAR score и време свободно от болест (DFS). Пациентите с нисък NAR score са имали значително по-дълго средено DFS (48.2 месеца; 95%, CI 43.50 – 52.83) в сравнение с пациентите с междинен и висок NAR score (31.01 месеца; 95%, CI 25.99 – 36.18; 29.88 месеца; 95%, CI 22.48 – 37.27 съответно; логаритмичен тест  $p < 0.001$ )**

Поради сходната преживяемост обединихме пациентите над 34ти перцентил срещу тези под 33ти. Пациентите под 33ти перцентил имаха значително по-дълго средно DFS (48.2 месеца; 95%, CI 43.50 - 52.83 месеца) в сравнение с пациентите над 34ти (31.9 месеца; 95%, CI 26.97 - 36.92 съответно; log-rank test  $p < 0.001$ ) (Фигура 14)





**Фигура 14. Пациентите които имат нисък NAR score имат 78% по-нисък риск да прогресират (HR 0.22 95%, CI 0.103-0.457;  $p < 0.001$ )**

## 6. Дискусия

Проведохме проучване, при което бяха проследени пациенти с локално авансирал РК в рамките на 32 месеца, приключили в пълен обем предоперативно лъчехимиолечение с последващо оперативно лечение. Основен фокус на нашето изследване бе изследването на прогностичната роля на NAR score при пациенти с локално авансирал РК и потенциалната връзка между нивата на SMI и NAR score като прогностични биомаркери при подбраните пациенти. Получените в хода на изследването ни данни се оказаха със потенциално значение по отношение на прогнозата на заболяването.

В хода на проследяването пациентите бяха провели предоперативно лъчехимиолечение, 8 седмици след което оперативно лечение с последващо рестадиране на всеки 3 месеца (12 седмици) чрез използването на КТ и ПЕТ/КТ образни методи, което като честота покрива изискванията на световните стандарти за лечение и

проследяване на пациенти със злокачествени заболявания (European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines, National Comprehensive Cancer Network Guidelines).

ВМІ (изчислен като тегло в килограми, разделено на височината в метри на квадрат) е най-честата мярка за телесния размер при пациенти с рак и връзката му с преживяемостта показва противоречиви резултати. Смята се, че това се дължи на неспособността на този метод да разграничава мускулната и мастната тъкан, които имат различни въздействия върху преживяемостта. По този начин в клиничната практика беше въведено измерването на SMI чрез компютърна томография (КТ) на позиция L3.

Саркопенията е синдром, характеризиращ се със загуба както на мускулна маса, така и на мускулна функция, намаляване на качеството на живот и в резултат на физическо увреждане и дори смърт. Въпреки че има разлики в определенията, използвани за кахексия и саркопения, те често са неразличими в клиничната практика, кахексията и нейната ключова характеристика възпаление могат да доведат до саркопения. Кахексията, свързана с рак, е добре известен отрицателен прогностичен маркер, с честота до 40% в популацията на раковите заболявания. Интервално измерване на ниските скелетни мускул на нивото на L3 прешлен на КТ се съобщава, че има отрицателни резултати след операция на колоректален рак. Все още не е напълно изяснено как саркопенията води до такива отрицателни резултати. Проучване на Takeda et al. установи неблагоприятен ефект на саркопенията върху преживяемостта при пациенти с карцином на ректума, които са получили НАЛХЛ. Въпреки това, тяхното обширно проучване не уточнява броя на пациентите с патологичен пълен отговор, който може да бъде свързан с преживяемостта.

Пациентите с рак са особено склонни да развият саркопения поради катаболните промени в протеините, причинени от прекомерни възпалителни реакции и техния лош хранителен статус, поради хиперметаболизъм и загуба на апетит. По този начин връзката между саркопенията и рака наскоро получи голямо внимание. Предишни проучвания показват, че саркопенията е свързана с постоперативни усложнения и лоша прогноза при различни карциноми.

Има данни, свързващи клиничното въздействие на NAR score и прогностичната стойност с патологичния стадий след НАЛХЛ. По този начин NAR score беше предложен като сурогатна крайна точка на клиничното изпитване, използвайки само сТ

стадия, pT стадия и pN стадия според номограмата на Валентини за OS. Проучването NSABP R-04 докладва че пациентите с нисък NAR score имат по-добра 5-годишна OS. George et al. показаха, че pT стадият и pN стадия са потенциално повлияни от НАЛХЛ и понижаването на тумора е по-важно от абсолютния патологичен стадий.

Саркопенията е отрицателен маркер за постигане на pCR при пост-НАЛХЛ хирургия сред пациенти с неметастатичен локално авансирал рак на ректума. Това откритие предполага, че SMI на пациенти при поставяне на диагнозата е важен фактор за онкологичните резултати. Установено е също, че КТ е полезна възможност за установяване на диагноза саркопения.

Някои по-ранни проучвания показват, че саркопенията има отрицателен ефект върху преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че степента на отговор към неoadювантната терапия никога не е била обсъждана. В световен мащаб НАЛХЛ се превърна в стандартно лечение за локално авансирал рак на ректума. NAR score има предсказуема стойност от патологичния отговор и може да помогне при прогнозирането на DFS при пациенти с локално авансирал рак на ректума след НАЛХЛ. Независимо от това NAR score може да не е най-подходящият прогностичен фактор за локално авансирал рак на ректума. Song и др. показаха, че прогностичната стойност на степента на регресия на тумора остава значителна, дори след коригиране за други добре установени прогностични фактори, като стадия на pN, в мултивариантния анализ.

В нашето проучване бяха идентифицирани няколко ограничения. Първо, нашето проучване беше мултицентрично, ретроспективно и имаше относително малък размер на извадката; следователно има потенциал за пристрастия. Той беше недостатъчен за стабилен анализ на преживяемост, следователно нашите резултати са само генериране на хипотези и трябва да бъдат потвърдени. Освен това не всички автори приемат NAR score като валидна сурогатна крайна точка.

## ***7. Заключение***

В хода на нашето проучване сравнихме връзката между нивата на NAR score и SMI сред българска група индивиди с РК. Установихме асоциация на NAR score и SMI, както и потвърдихме потенциалната прогностичната роля на NAR score при пациенти с локално-авансирал РК. Установихме корелация между NAR score и времето свободно от прогресия на болестта (DFS).

Нашето изследване е първото в България и света, което проучва и предлага за първи път SMI да се използва за избор на „крехки“ пациенти, които са изложени на по-висок риск да реагират слабо на предоперативно лъчехимиолечение. Ниският SMI е отрицателен предиктивен маркер за пациенти провеждащи предоперативно лъчехимиолечение.

Това може да помогне на клиницистите да селектират подходящи пациенти за операция или предоперативно лъчехимиолечение.

## ***8. Изводи***

1. Потвърдихме потенциалната прогностична роля на NAR score при пациенти с локално - авансирал карцином на ректума
2. Ниският SMI е отрицателен предиктивен маркер за пациенти провеждащи НАЛХЛ
3. Има връзка между нивата на SMI и NAR score - висок NAR score и нисък SMI и обратно
4. Пациентите с нисък или среден SMI са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score
5. Пациентите с нисък NAR score са имали значително по-дълго времето свободно от болест (DFS).

## ***9. Приноси на дисертационния труд***

1. За първи път в България се проследяват пациенти с карцином на ректума, които са провели НАЛХЛ, с цел да се идентифицира нов биомаркер, който да предсказват отговора към проведеното лечение.
2. Това проучване е едно от малкото в световен мащаб и първото в България, което се фокусира и разглежда пациенти с ректален карцином провеждащи НАЛХЛ като отделна и обособена група с различна прогноза от пациентите II и III стадий.
3. За първи път в световен мащаб се установява корелация между нивата на SMI и NAR score и се докладва, че ниските нива на SMI сред пациентите II и III стадии са свързани с повишена вероятност от по-висок NAR score и са със статистическа значимост и могат да се разглеждат като неинвазивен диагностичен биомаркер за рецидив след неoadювантна лъчехимиотерапия при пациенти с карцином на ректума.
4. Това проучване позволява на клинициста да идентифицира пациенти провеждащи НАЛХЛ изложени на риск към постигане на по - лош терапевтичен отговор.
5. Това проучване позволява на клинициста да обмисли възможността за добавяне на тотална неoadювантна химиотерапия (TNT) към НАЛХЛ при пациенти изложени на риск с цел постигане на по – добър терапевтичен отговор
6. Пациентите попадащи в благоприятната група, които провеждат НАЛХЛ би следвало да постигнат pCR или резултат близък до pCR, което създава предпоставка да се обмисли варианта за „Watch and Wait“

## ***10. Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд***

- 1. „Higher muscle mass is associated with better response to concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients “**

Автори: K. Zhelev, Z. Zahariev, N. Conev, I. Donev

Дата на публикуване: 2021/7/1

Издание: реферирано издание с импакт фактор - Annals of Oncology

- 2. „ Correlation on G8 score with sarcopenia is a prognostic factor for OS in patients with HNC “**

Автори: K. Zhelev, Z. Zahariev, D. Katsarov, I. Mihaylova, N. Conev, I. Donev

Дата на публикуване: 2021/8/1

Издание: реферирано издание с импакт фактор Radiotherapy and Oncology

- 3. „Higher Value of Skeletal Muscle Index are Associated with Lower Neoadjuvant Rectal Score in Patients Treated with Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy “**

Автори: Zhelev K, Conev N, Petrova M, Zahariev Z, Ruseva R, Krалева P, Mihaylova-Hristova M, Mihaylova I, Donev I.

Дата на публикуване: 2022/1/1

Издание: реферирано издание с импакт фактор - Austin Journal of Cancer and Clinical Research

**4. „Прогностичното значение на скелетния мускулен индекс при болни с карцином на ректума, лекувани с предоперативно лъчехичиолечение“**

Автори: К. Желев

Дата на публикуване: 2022/12/1

Издание: нереферирано издание - Клинична & Хирургична онкология

**5. „По-високия скелетен мускулен индекс (SMI) се асоциира с по - нисък NAR score при пациенти, лекувани с предоперативна лъчехимиотерапия“**

Автори: Желев К.

Дата на публикуване: 2022/6.

Издание: орална презентация - БАМО София

**6. „Sarcopenia in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant therapy - A comprehensive review“**

Автори: Kiril Zhelev, Manoela Cholakova, Maria Mhaylova – Hristova

Дата на публикуване: 2023

Издание: реферирано издание - Рентгенология и Радиология



