

OFEV® (nintedanib) - ПЪРВОТО и ЕДИНСТВЕНО антифибротично лечение, одобрено за 3 терапевтични показания:

- ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА
- СВЪРЗАНА СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА ИББ*
- ХРОНИЧНИ ФИБРОЗИРАЩИ ИББ С ПРОГРЕСИВЕН ФЕНОТИП.¹

* ИББ - Интерстициални Белодробни Болести

Избрана информация от КХП OFEV® OFEV 150 mg меки капсули и OFEV 100 mg меки капсули. Качествен и количествен състав: OFEV 100 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). OFEV 150 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Терапевтични показания:** OFEV е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИДФ), OFEV е показан също при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ), **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали непоносимост към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации:** Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год.) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза OFEV е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с OFEV при пациенти с умерено (Child PughB) и тежко (Child PughC) черндобно увреждане. **Противопоказания:** Бременност. Свръхчувствителност към нинтеданиб, езилати или соя, или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Стомашно-чревни нарушения **Диария:** Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62.4% спрямо 18.4% от пациентите, лекувани съответно с OFEV и плацебо в проучването INPULSIS. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви на адекватни лекарствени продукти, като поглъщат като цяло да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с OFEV може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg два пъти дневно). **Гадене и повръщане:** Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са гадене и повръщане. При повечето пациенти с гадене и повръщане събитието е леко до умерено. **Черндобна функция:** Не са проучени безопасността и ефикасността на OFEV при пациенти с умерено (Child PughB) или тежко (Child PughC) черндобно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с OFEV при такива пациенти. Повишените на черндобните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръта, гамаглутамилтрансфераза (GGT)) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението. Перфорации на стомашно-чревния тракт: Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнеза за пептична язва, дивертикулна болест или получаващи систематични кортикостероиди или H2PAC. Лечението с OFEV трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. **Хипертония:** Прилагането на OFEV може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания. **Бременност:** Няма информация относно употребата на OFEV при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на OFEV, лечението трябва да се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с OFEV. **Фертилитет:** На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: OFEV повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат проследявани да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с OFEV. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на черндобните ензими. Диария: В клиничните изпитвания диарията е най-честото събитие, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитието се овладява с противодиарийно лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението. **Повишени черндобни ензими:** За повишаване на черндобните ензими се съобщава при 13.6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишените на черндобните ензими са обратими и не са свързани с клинично проведено черндобно заболяване. **Предозиране:** Няма специфичен антидот или лечение при предозиране на OFEV. В случаи на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност:** Да не се съхранява над 25 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. По лекарско предписание. Преди да предприемате OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Източници: 1. КХП OFEV

PC-BG-101377

СЪДЪРЖАНИЕ

оригинални статии

**ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ
И ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА
БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ**

С. Николаева, Д. Петкова, А. Ангелов

стр. 4

обзори

**НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА KRAS –
МУТИРАЛ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ**

Е. Димитрова – Господинова

стр. 16

**ОТ ПИКСЕЛИ ДО ПРОГНОЗА:
РОЛЯТА НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ
ЗА ПО-ДОБРИ РЕСПИРАТОРНИ ГРИЖИ**

П. Козарев, Е. Меков, Р. Петков

стр. 26

случаи от клиничната
практика

**СЛУЧАЙ НА ИНТРАЛОБАРНА БЕЛОДРОБНА
СЕКВЕСТРАЦИЯ, ИМИТИРАЩА ПЛЕВРАЛЕН ЕМПИЕМ**

А. Семков

стр. 38

**ДЪЛГОСРОЧНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ –
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**

Е. Димитрова – Господинова

стр. 46

CONTENTS

**ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE**

S. Nikolaeva, D. Petkova, A. Angelov

p. 5 original articles

**NEW TREATMENT OPPORTUNITIES OF KRAS –
MUTATED NON – SMALL
CELL LUNG CANCER**

E. Dimitrova – Gospodinova

p. 17 reviews

**FROM PIXELS TO PROGNOSIS:
AI’S ROLE IN BETTER
RESPIRATORY CARE**

P. Kozarev, E. Mekov, R. Petkov

p. 27

**A CASE OF INTRALOBAR PULMONARY
SEQUESTRATION MIMICKING PLEURAL EMPYEMA**

A. Semkov

p. 39 case reports

**LONG – TERM SURVIVAL
IN METASTATIC PULMONARY CARCINOMA –
A CLINICAL CASE REPORT**

E. Dimitrova – Gospodinova

p. 47

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ И ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ

С. Николаева¹, Д. Петкова², А. Ангелов³

¹ Отделение по Кардиология, МБАЛ Добрич АД, гр. Добрич

² Клиниката по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ "Св. Марина"
Медицински университет – Варна

³ Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“
Медицински университет – Варна

Резюме

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната сърдечна аритмия. Тя се явява в хода на много сърдечни и извънсърдечни заболявания: артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Въпреки известния риск от изява на ПМ при пациенти с ХОББ или след остър коронарен синдром (ОКС), проучванията насочени към комбинацията на тези две заболявания са оскъдни. Целта на настоящото изследване е да се проследи честотата на новопоявило се ПМ една година след острия коронарен инцидент при болни с придружаваща белодробна обструкция.

Материал и методи

Изследването обхваща общо 140 последователни пациенти от двата пола, диагностицирани с ОКС. Изследваните лица са разделени на две групи. Група А включва 75 пациенти с ОКС и ХОББ, а група Б съответно 65 пациента с ОКС без ХОББ. Събрани са данни за клинично-демографските характеристики на участниците, извършено е функционално изследване на дишането при лицата с белодробна обструкция. Проследена е динамиката на електрокардиограма за изява на ПМ една година след ОКС.

Резултати

Средната възраст на изследваната популация е 64.96 ± 9.50 години, като двете групи са хомогенни по пол. Артериалната хипертония е най-често срещаният рисков фактор и за двете групи. Пациентите с ХОББ са по-често активни пушачи (57.3% vs 47.7%, $p=NS$) и с придружаващ захарен диабет (55% vs 45%, $p=NS$). Те са по-слабо мотивирани да редуцират телесното тегло (55.8% vs 44.2%, $p=NS$). Изявата на новопоявило се ПМ една година след острия коронарен инцидент също е по-висока в тази група.

В заключение пациентите с придружаваща ХОББ имат по-голям риск от изява на ПМ след ОКС сравнено с контролна група без белодробна обструкция.

Ключови думи: предсърдно мъждене, остър коронарен синдром, хронична обструктивна белодробна болест

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S. Nikolaeva¹, D. Petkova², A. Angelov³

¹ Cardiology department, MHAT Dobrich, Dobrich

² Clinic of Pneumology and Phthisiology, UMHAT "St. Marina"
Medical University – Varna

³ First cardiology clinic, UMHAT "St. Marina"
Medical University – Varna

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart arrhythmia. It occurs in the course of many cardiac and non-cardiac diseases: arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Despite the known risk of atrial fibrillation in patients with COPD or after acute coronary syndrome (ACS), studies focused on the combination of these two diseases are scarce. This study aims to monitor the incidence of newly formed AF in patients with concomitant pulmonary obstruction one year following an acute cardiac event.

Materials and methods

The study involved a total of 140 consecutive male and female patients diagnosed with acute coronary syndrome. The subjects were divided into two groups. Group A includes 75 patients with ACS and COPD, and Group B includes 65 patients with ACS without COPD. Data on the clinical and demographic characteristics of the participants were collected, and a functional respiratory examination was performed on individuals with pulmonary obstruction. The dynamics of electrocardiogram for the manifestation of AF one year after an acute coronary syndrome were tracked.

Results

The mean age of the studied population was 64.96 ± 9.50 years, and both groups were homogeneous in terms of gender. Arterial hypertension is the most common risk factor for both groups. Patients with COPD are more often active smokers (57.3% vs 47.7%, $p=NS$) and have concomitant diabetes mellitus (55% vs 45%, $p=NS$). They are less motivated to reduce their body weight (55.8% vs 44.2%, $p=NS$). The incidence of new-onset atrial fibrillation one year after acute coronary event is also higher in this group.

In conclusion, patients with concomitant COPD have a higher risk of developing AF after ACS compared to a control group without pulmonary obstruction.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease

Увод

Предсърдното мъждене (ПМ) е високочестотното електрическо възбуждение на предсърдията >350/min, водещо до липса на предсърдни контракции. Атриалните стени правят малки, повърхностни и неравномерни движения без ефективна предсърдна систола [1]. Това е най-честата надкамерна аритмия в общата популация. Счита се, че между 6 и 12 млн. индивиди ще бъдат засегнати от този вид аритмия до 2050 г. в САЩ, 17.9 млн. от жителите на Европейския съюз – до 2060 г. и 70 млн. азиатци – до 2050 г. [2, 3, 4].

Нарастването на броя на лицата с предсърдно мъждене, освен в резултат от застаряване на населението, е и във връзка с нарастване товара на рисковите фактори (РФ) [5]. Като най-често това са: напреднала възраст, мъжки пол, левокамерна дисфункция/сърдечна недостатъчност (СН), хипертрофични кардиомиопатии, левокамерна хипертрофия, исхемична болест на сърцето (ИБС), ревматична клапна болест, артериална хипертония (АХ), захарен диабет (ЗД), тютюнопушене, белодробни болести [6].

Няколко са основните патофизиологични механизми, които допринасят за изявата на ПМ. Най-често това са електрическо и структурно ремоделиране, реакция на автономната нервна система и промени в калциевия метаболизъм [7]. Тези механизми се пораждат почти винаги във връзка със сърдечно заболяване [8, 9]. Наличието на коронарна артериална болест е често срещано при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и може да повлияе на аритмогенния субстрат, което допълнително увеличава риска от аритмии [10]. Данните от проучванията сочат, че една пета от пациентите с остър миокарден инфаркт развиват ПМ в острата фаза или по време на проследяване, което удвоява риска от смърт по всякаква причина [11, 12]. От друга страна хипоксията и хроничното възпаление, характерни за ХОББ, водят до активирането на хипоксия-индуциращ фактор 1, трансформиращ растежен фактор $\beta 1$, съдов ендотелен растежен фактор и матрикс металопротеинази. Всички те в комбинация индуцират предсърдно ремоделиране и фиброза [13]. Респираторната ацидоза води до удължена предсърдна деполяризация и увеличена рефрактерност [14].

Данните сочат, че около 8% от пациентите с ХОББ имат ПМ. Същевременно приблизително 13% от болните с ПМ имат и ХОББ [15]. Честотата на предсърдна аритмия след остър коронарен синдром (ОКС) е около 10% [16]. Въпреки известния риск от предсърдно мъждене при пациенти с ХОББ или остър миокарден

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a high-frequency electrical excitation of the atria >350/min, leading to a lack of atrial contractions. The atrial walls make small, superficial, and irregular movements without effective atrial systole [1]. This is the most common supraventricular arrhythmia in the general population. It is estimated that between 6 and 12 million individuals will be affected by this type of arrhythmia in the United States by 2050, 17.9 million of the European Union's inhabitants by 2060, and 70 million Asians by 2050 [2, 3, 4].

Along with the effects of population ageing, the rise in the load of risk factors (RF) is linked to the increase in the number of individuals with atrial fibrillation [5]. The most common risk factors are: advanced age, male gender, left ventricular dysfunction/heart failure (HF), hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease (IHD), rheumatic valve disease, arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), smoking, and pulmonary disease [6].

Several are the main pathophysiological mechanisms that contribute to the manifestation of AF. The autonomic nervous system's reaction, structural and electrical remodelling, and modifications in calcium metabolism are the most common examples of this [7]. Heart disease is the most prevalent trigger of these processes [8, 9]. The presence of coronary artery disease is common in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and can affect the arrhythmogenic substrate, further increasing the risk of arrhythmias [10]. Data from studies indicate that one-fifth of patients with acute myocardial infarction develop PM in the acute phase or during follow-up, which doubles the risk of death from any cause [11, 12]. On the other hand, hypoxia and chronic inflammation, characteristic of COPD, lead to the activation of hypoxia-inducible factor 1, transforming growth factor $\beta 1$, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinases. All of these, combined, induce atrial remodeling and fibrosis [13]. Respiratory acidosis leads to prolonged atrial depolarization and increased refractoriness [14].

Data show that about 8% of COPD patients have AF. At the same time, approximately 13% of patients with AF also have COPD [15]. The frequency of atrial arrhythmia after acute coronary syndrome (ACS) is approximately 10% [16]. Despite the known risk of atrial fibrillation in patients with COPD or acute myocardial infarction,

инфаркт, както и припокриващата им се етиопатогенеза, проучванията, насочени към комбинация от двете заболявания, са оскъдни. Целта на настоящото проучване е да се оцени дали ХОББ е свързана с повишен риск от предсърдни аритмии след ОКС.

Материал и методи

Изследването обхваща общо 140 последователни пациенти от двата пола, диагностицирани с ОКС и хоспитализирани в интензивния сектор на отделениято по кардиология към МБАЛ Добрич АД. Изследваните лица са разделени на две групи в зависимост от наличието на амбулаторно установена ХОББ. Диагнозата беше потвърдена и чрез спирометрично изследване [17]. Група А включва 75 пациенти с ОКС и ХОББ, а група Б съответно 65 пациента с ОКС без ХОББ. Към това определение спадат лица над 18-годишна възраст, дали съгласието си да участват в проучването и отговарящи на клиничните характеристики за нестабилна ангина пекторис, миокарден инфаркт без ST-елевация и остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента (STEMI) [18]. Всички пациенти бяха лекувани според актуалните препоръки за ОКС на Европейското кардиологично дружество [19].

При всички пациенти е проведено пълно клинично обследване, което включва анамnestични и клинични данни, определяне на сърдечно-съдовия рисков профил и клиничен преглед.

Използвани са следните инструментални методи:

- Електрокардиограма (ЕКГ) в покой със скорост 25 mm/s с електрокардиограф Contec ECG 1200 G. Изследвана е сърдечната честота и изявата на ритъмно-проводни нарушения в частност на ПМ.

- трансторакална ехокардиография с апарат Esaote MyLabSix за оценка на фракцията на изтласкване на лява камера (ЛКФИ) според препоръките на европейското дружество по ехокардиография [20].

- при пациентите с амбулаторно установена ХОББ се проведе функционално изследване на дишането с апарат Medical International Research III. Целта е да се определи форсирания витален капацитет (ФВК%), форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1%), както и съотношението ФЕО1/ФВК по стандартизирана методика съгласно актуализираните препоръки на Американското торакално дружество, 15-30 минути след бронходилатация с 400 µg Салбутамол [17].

Всички участници в проучването бяха проследени на шести и дванадесети месец от острия коронарен инцидент.

as well as their overlapping etiopathogenesis, studies focused on the combination of both diseases are scarce. The aim of this study is to assess whether COPD is associated with an increased risk of atrial arrhythmias after ACS.

Material and methods

The study involved a total of 140 consecutive male and female patients diagnosed with acute coronary syndrome and hospitalized in the intensive care unit of the cardiology department at Dobrich Hospital AD. The subjects were divided into two groups based on the presence of outpatient-diagnosed COPD. The diagnosis was also confirmed by spirometry [17]. Group A includes 75 patients with ACS and COPD, and Group B includes 65 patients with ACS without COPD. This definition includes individuals over 18 years of age who have given their consent to participate in the study and meet the clinical characteristics for unstable angina pectoris, non-ST-elevation myocardial infarction, and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) [18]. All patients were treated according to the current ESC guidelines for ACS [19].

All patients underwent a full clinical examination that comprised a physical exam, an assessment of cardiovascular risk profile, and anamnesis and clinical data.

The following instrumental methods were used:

- Resting electrocardiogram (ECG) at 25 mm/s with Contec ECG 1200 G electrocardiograph. Heart rate and the manifestation of rhythm-conduction disorders, particularly in the AF, were examined.

- transthoracic echocardiography with Esaote MyLabSix device to assess left ventricular ejection fraction (LVEF) according to the recommendations of the European Society of Echocardiography [20].

- a functional respiratory examination was performed on patients with ambulatory-diagnosed COPD using a Medical International Research III device. The goal is to determine the forced vital capacity (FVC%), forced expiratory volume in 1 second (FEV1%), and the FEV1/FVC ratio using a standardized methodology according to the updated recommendations of the American Thoracic Society, 15-30 minutes after bronchodilation with 400 µg Salbutamol [17].

All participants in the study were followed up at six and twelve months after the acute coronary event.

original articles

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на софтуерна програма SPSS mac OS 10.15. Използван е дескриптивен анализ за честотно разпределение на разглежданите признаци. За ниво на значимост и отхвърляне на нулевата хипотеза се избра $p < 0,05$.

Резултати

Клиничното изследване включва общо 140 пациента на средна възраст 64.96 ± 9.50 години. Група А се състои от 75 пациента – съответно - 31 (41.33%) жени и 44 (58.67%) мъже. Група Б включва 65 лица разпределени по пол - 23 (35.38%) жени и 42 (64.62%) мъже. На таблица 1. са показани демографските и клинични характеристики на изследваната популация.

	Група А (n = 75)	Група Б (n = 65)	p стойност
Средна възраст (години)	66.36±8.69	63.39±10.17	0.0594
Мъже/Жени	44/31	42/23	0.92/1.33
Рискови фактори за ИБС			
Артериална хипертония, (%)	98.7%	100%	0.350
Тютюнопушене: (%)			
- да	57.3%	47.7%	0.459
- бивш пушач	24%	26.2%	0.765
- не	18.7%	26.1%	0.288
Пакетогодини	20.57±18.65	15.72±16.40	0.107
Дислипидемия (%)	45.2%	54.8%	0.258
Захарен диабет тип 2/НВХТ(%)	55.0%	45.0%	0.611
Наднормено тегло според ИТМ >25 kg/m ² (%)	55.8%	44.2%	0.445

Табл. 1. Демографска и клинична характеристика на пациентите в двете групи.

От класическите РФ за ИБС, артериалната хипертония е най-често срещаният фактор и в двете групи (98.7% vs 100%, NS). Пациентите с ХОББ са по-често активни пушачи (57.3% vs 47.7%). Имат давност на тютюнопушенето средно пет години повече в сравнение с контролната група (20.57 ± 18.65 vs 15.72 ± 16.40 , $p=0.107$). В изследваната от нас популация лицата с придружаваща белодробна обструкция са по-често със ЗД (55.0% vs 45%, $p=NS$) и са с наднормено тегло (55.8% vs 44.2%, $p=NS$) в сравнение с болните без ХОББ.

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество за оценка на ЛКФИ след ОКС [20] при всички участници бе проведена трансторакална ехокардиография– Фиг. 1.

The statistical processing of the data was performed using the SPSS mac OS 10.15 software program. A descriptive analysis of the frequency distribution of the characteristics in question was used. A p-value of less than 0.05 was chosen as the significance level and for rejecting the null hypothesis.

Results

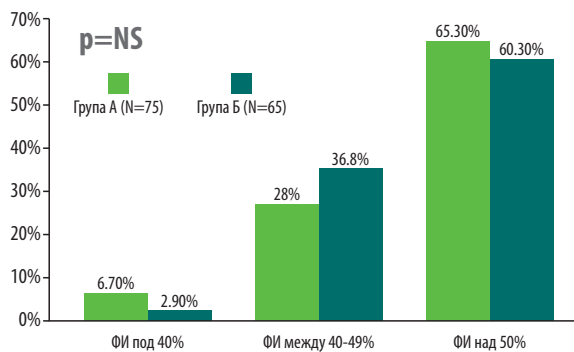
The clinical study included a total of 140 patients with a mean age of 64.96 ± 9.50 years. Group A consists of 75 patients, 31 (41.33%) female and 44 (58.67%) male. Group B includes 65 individuals, divided by gender: 23 (35.38%) women and 42 (64.62%) men. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the study population.

	Group A (n = 75)	GroupB (n = 65)	p-value
Average age	66.36±8.69	63.39±10.17	0.0594
Male/Female	44/31	42/23	0.92/1.33
Risk factors for IHD			
Arterial hypertension, (%)	98.7%	100%	0.350
Smoking, (%)			
- yes	57.3%	47.7%	0.459
- ex-smoker	24%	26.2%	0.765
- no	18.7%	26.1%	0.288
Package per years	20.57±18.65	15.72±16.40	0.107
Dyslipidemia, (%)	45.2%	54.8%	0.258
Type 2 diabetes mellitus (%)	55.0%	45.0%	0.611
Overweight according to BMI >25 kg/m ² (%)	55.8%	44.2%	0.445

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients in both groups.

Among the classical risk factors for IHD, arterial hypertension was the most common in both groups (98.7% vs 100%, NS). Patients with COPD are more often active smokers (57.3% vs 47.7%). They have a history of smoking an average of five more years than the control group (20.57 ± 18.65 vs 15.72 ± 16.40 , $p=0.107$). In the population we studied, individuals with accompanying pulmonary obstruction were more likely to have DM (55.0% vs 45%, $p=NS$) and were more likely to be overweight (55.8% vs 44.2%, $p=NS$) compared to those without COPD.

According to the recommendations of the European Society of Cardiology for the evaluation of LVEF after acute coronary syndrome [20], transthoracic echocardiography was performed in all participants – Figure 1.

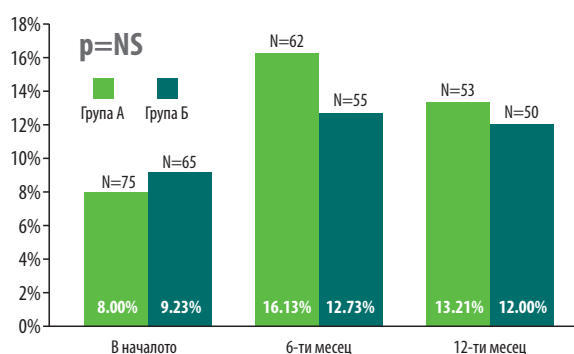


Фиг. 1. Разпределение на пациентите от двете групи според изходните стойности на ЛКФИ (%).

Средната стойност в началото на проследяването е $50.27 \pm 8.41\%$, $p=0.445$ и при двете групи. Най-голям дял пациенти има с ЛКФИ над 50%, съответно 65.30% от болните в група А в сравнение с 60.3% от тези в група Б, $p=NS$. Една година след острия коронарен инцидент установихме преобладаване на фракцията на изтласкване под 40% при лицата с придружаваща ХОББ (15.09% vs 12%, $p=0.649$). При пациентите с ОКС и амбулаторно установена ХОББ бе проведено и функционално изследване на дишането по стандартизиран протокол [17]. Всички изследвани лица отговарят на критериите за фиксирана обструкция. Средната стойност на ФЕО1 след бронходилатация е $52.52 \pm 15.78\%$ от предв. стойност.

При всички болни бе анализирана електрокардиограмата при приемане и в динамика в хода на проследяването. Изходните данни от проведената ЕКГ в нашето изследване показаха преобладаващ синусов ритъм и за двете групи (85.3% vs 86.2%, $p=0.762$). Перманентно предсърдно мъждене се регистрира при 8% от лицата с ХОББ. Средната сърдечна честота в покой при лицата от група А беше 78.9/min (± 10.1 /min), а за група Б – 75.6 /min (± 12.3 /min), $p<0.001$.

Шест месеца след острия коронарен инцидент установихме, макар и статистически незначимо, по-голям дял на ПМ при болните с ОКС и ХОББ (16.13% vs 12.73%, $p=NS$). До края на проучването регистрирахме общо 32 смъртни случая, като 25.3% от тях са регистрирани при пациентите с белодробна обструкция. Това обяснява и по-ниския процент на пациенти с ПМ в края на 12-ия месец – Фиг. 2.



Фиг. 2. Изява на предсърдно мъждене при двете групи една година след ОКС.

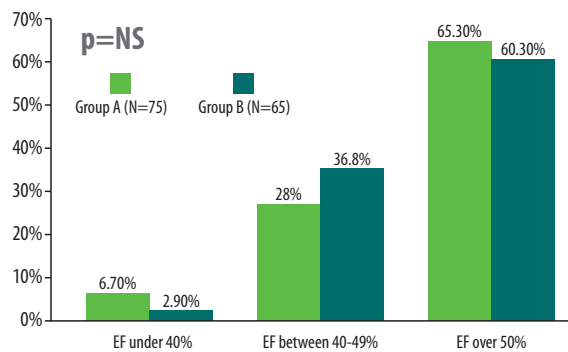


Figure 1. Distribution of patients from both groups according to baseline LVEF values (%).

The average at the beginning of the tracking was $50.27 \pm 8.41\%$, $p=0.445$ for both groups. The largest proportion of patients had LVEF over 50%, with 65.30% of patients in group A compared to 60.3% of those in group B, $p=NS$. A year after the acute coronary incident, we found that the ejection fraction was below 40% in people with accompanying COPD (15.09% vs 12%, $p=0.649$). Patients with ACS and outpatient-diagnosed COPD underwent a standardized respiratory function test [17]. All the people studied met the criteria for fixed obstruction. The mean FEV1 after bronchodilation was $52.52 \pm 15.78\%$ of the pre-bronchodilation value.

The electrocardiogram was analyzed for all patients upon admission and in dynamics during follow-up. The baseline ECG data from our study showed a predominant sinus rhythm in both groups (85.3% vs 86.2%, $p=0.762$). Persistent atrial fibrillation is registered in 8% of individuals with COPD. The mean resting heart rate for Group A was 78.9/min (± 10.1 /min), and for Group B, it was 75.6/min (± 12.3 /min), $p<0.001$.

Six months after the acute coronary incident, we found a statistically insignificant but higher proportion of AF in patients with ACS and COPD (16.13% vs 12.73%, $p=NS$). By the end of the study, we had recorded a total of 32 deaths, with 25.3% of them occurring in patients with pulmonary obstruction. This also explains the lower percentage of patients with AF at the end of the 12th month – Figure 2.

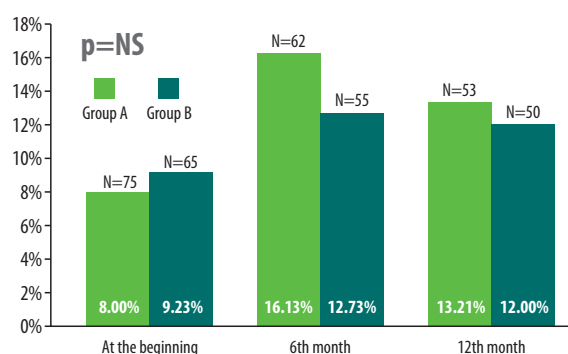


Figure 2. Prevalence of atrial fibrillation in both groups one year after the ACS.

Обсъждане

Нашето проучване установи, че болните с ХОББ са по-възрастни, вероятно поради ефекта на дългосрочното тютюнопушене, което води до изявата на заболяването в по-късен етап. Ferreira и сътр. също установяват по-висока средна възраст сред пациентите с ХОББ и ОКС в сравнение с тези без белодробно заболяване (62 ± 9 vs 58 ± 10 години, $p=0.028$) [21]. Възрастта е и вторият по сила РФ за развитие на предсърдно мъждене след сърдечната недостатъчност. Всеки допълнителни 10 години към възрастта увеличават риска при мъже 2.1 пъти, а при жени – 2.2 пъти [22].

Острият коронарен синдром и ХОББ споделят както общи рискови фактори, така и припокриващи се патофизиологични механизми. Проучването VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) установява по-голяма честота на класическите РФ (ЗД, дислипидемия и АХ) сред пациентите с ОКС и ХОББ в сравнение с общата популация [23]. Това се потвърждава и от друга студия, която открива хипертонична болест при 52.3% от болните с ХОББ в сравнение с 44.9% от контролите и съответно ЗД (25.0% vs. 20.2%), дислипидемия (62.0% vs. 57.8%), затлъстяване (40.8% vs. 36.8%) и тютюнопушене (77.0% vs. 37.4%) [24].

В изследваната от нас популация установихме, че АХ е най-често срещаният РФ и в двете групи (98.7% vs 100%, NS). Хипертоничната болест се явява и водещ независим и потенциално коригируем рисков фактор за ПМ. Данните от Framingham Heart Study показват, че повишеното систолно налягане увеличава аритмогенния риск, което е пропорционално и на увеличеното пулмонално налягане [22].

Същото проучване намира и 40% риск от развитие на ПМ сред жените пушачи. Тютюнопушенето повишава оксидативния стрес, възпалението и води до предсърдната фиброза. Цигареният дим се явява и един от основните РФ за развитие на ОКС и ХОББ [22]. Японско мултицентрово проспективно проучване проследява честота на сърдечно-съдови заболявания при 995 пушачи. При 25.9% от болните с ОКС се установява и ХОББ [25]. При сравнение между пациенти с ОКС и ХОББ и такива без белодробна обструкция се установява сигнификантна разлика в полза на втората група пациенти. Като активни пушачи се определят 45.3% от лицата с ХОББ в сравнение с 35% от контролната група, преустановили тютюнопушенето са съответно (35.9% vs 24%, $p<0.001$) [26]. Ние установихме тютюнопушене при 57.3% от болните с ОКС и ХОББ и 47.7% при тези без белодробна обструкция. За

Discussion

Our study found that COPD patients are older, likely due to the effect of long-term smoking, which leads to the manifestation of the disease at a later stage. Ferreira et al. also found a higher mean age among patients with COPD and ACS compared to those without lung disease (62 ± 9 vs 58 ± 10 years, $p=0.028$) [21]. After heart failure, age is the second most significant risk factor for atrial fibrillation development. Every additional 10 years increases the risk by 2.1 times for men and 2.2 times for women [22].

Acute coronary syndrome and COPD share both common risk factors and overlapping pathophysiological mechanisms. The VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) study found a higher frequency of classical RF (DM, dyslipidemia, and AH) among patients with ACS and COPD compared to the general population [23]. This is also confirmed by another study, which found hypertension in 52.3% of patients with COPD compared to 44.9% of controls, and respectively, DM (25.0% vs. 20.2%), dyslipidemia (62.0% vs. 57.8%), obesity (40.8% vs. 36.8%), and smoking (77.0% vs. 37.4%) [24].

Arterial hypertension was the most prevalent RF in both groups in the population we investigated (98.7% vs. 100%, NS). Hypertensive disease is also a leading independent and potentially correctable risk factor for MI. Data from the Framingham Heart Study show that increased systolic pressure increases the arrhythmic risk, which is directly proportional to increased pulmonary pressure [22].

The same study also found a 40% risk of developing AF among female smokers. Smoking increases oxidative stress, inflammation, and leads to atrial fibrosis. Tobacco smoke is also one of the main RFs for the development of ACS and COPD [22]. In a multi-center prospective study conducted in Japan, 995 smokers' prevalence of cardiovascular diseases was monitored. COPD is identified in 25.9% of ACS patients [25]. A comparison between patients with ACS and COPD and those without COPD reveals a significant difference in favor of patients with pulmonary disease. Active smokers were 45.3% of the COPD group compared to 35% of the control group, while those who had quit smoking were 35.9% vs. 24%, $p<0.001$ [26]. We discovered that 47.7% of patients without pulmonary obstruction smoked, compared to 57.3% of patients with acute coronary syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. To assess the cumulative effect

да оценим кумулативния ефект върху сърдечно-съдовата и дихателна система изчислихме „пакетогодини“ за всяка изследвана група. Давността при лицата с ХОББ е със средно пет години повече от тези без придружаващо белодробно заболяване (20.57 ± 18.65 vs 15.72 ± 16.40 , $p=0.107$).

Хроничната хипоксия и оксидативният стрес в резултат на дългогодишно тютюнопушене водят до ендотелна дисфункция. Това от своя страна е причината и за ранна изява на атеросклероза при пациенти с ХОББ. Проучване върху миши модели, подложени на диета с високо съдържание на холестерол и хронична хипоксия, показва по-бързо развитие на атеросклеротични плаки в сравнение с контролна група с нормална оксигенация [27].

Предсърдното мъждене също се явява предпоставка за ендотелна дисфункция. Ендотелните клетки участват в контрола на предсърдната инфилтрация от имунните клетки и могат да участват в миокардната фиброза, оксидативния стрес и възпалението [28]. Друг РФ, характерен както за ОКС и ХОББ, така и за ПМ е захарният диабет. Изследване посочва 1.5 пъти по-висок риск за предсърдна аритмия при болни след миокарден инфаркт и придружаващ диабет. Захарният диабет допринася за по-малко от 5% от случаите на ПМ, а инфарктът – за 5% от случаите при мъже и само 1% от случаите при жени [29]. В проучването NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), честотата на ЗД е 29.6% при пациенти с белодробно заболяване в сравнение с 15% при контролите, $p<0.005$ [30]. Висока честота на диабет сред болните с ХОББ се установява и в България OR 2.2 (95% CI, 0.38 – 12.5) [31]. Ние намерихме честота на ЗД при 55% ($n=41$) от болните с ХОББ, в сравнение с 45% ($n=30$) в контролната група, $p=0.611$. Тези резултати се потвърждават и от проучване, проведено сред 8167 болни с ОКС и придружаващо обструктивно белодробно заболяване в Близкия Изток (48.2% vs 40% , $p=0.001$) [32].

През последните години освен гореизброените „класически“ рискови фактори бяха установени и нови. Такива са високото телесно тегло при мъже [33] и затлъстяването независимо от пола [34]. Пациентите с ХОББ са по-обезитетни в сравнение с контролите със средни стойности на индекса на телесна маса (ИТМ) (29.1 ± 7 кг/м² vs 27.5 ± 5 кг/м², $p=0.001$) [32]. В Канадско национално изследване на здравето честотата на затлъстяването при пациенти с ХОББ е 24.6% в сравнение с 17.1% при пациенти без ХОББ [35]. В нашето проучване средното телесно тегло е по-голямо в група А (86.66 ± 21.49 кг. vs 84.04 ± 18.09 кг.,

on the cardiovascular and respiratory systems, we calculated "package years" for each study group. The duration of life in individuals with COPD is on average five years longer than those without a concomitant lung disease (20.57 ± 18.65 vs 15.72 ± 16.40 , $p=0.107$).

Chronic hypoxia and oxidative stress resulting from long-term smoking lead to endothelial dysfunction. As a result, individuals who have COPD have an early development of atherosclerosis. A study on mouse models on a high-cholesterol diet and chronic hypoxia showed faster development of atherosclerotic plaques compared to a control group with normal oxygenation [27].

Atrial fibrillation also leads to endothelial dysfunction. Endothelial cells are involved in the control of atrial infiltration by immune cells and may be involved in myocardial fibrosis, oxidative stress, and inflammation [28]. Diabetes mellitus is another comorbidity that is shared by ACS, COPD, and AF. A study indicates a 1.5 times higher risk of atrial arrhythmia in patients with a history of myocardial infarction and concomitant diabetes. Diabetes contributes to less than 5% of cases of AF, and myocardial infarction to 5% of cases in men and only 1% of cases in women [29]. In the NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) study, the prevalence of DM was 29.6% in patients with pulmonary disease compared to 15% in controls, $p<0.005$ [30]. Bulgaria also has a significant rate of diabetes among COPD patients (OR 2.2, 95% CI: 0.38–12.5) [31]. We found a frequency of DM in 55% ($n=41$) of patients with COPD, compared to 45% ($n=30$) in the control group, $p=0.611$. These results are also confirmed by a study conducted among 8,167 patients with ACS and comorbid obstructive pulmonary disease in the Middle East (48.2% vs 40% , $p=0.001$) [32].

In addition to the "classic" risk factors listed above, new ones have been discovered in recent years. Such are high body weight in men [33] and obesity regardless of gender [34]. Patients with COPD are more obese compared to controls with mean body mass index (BMI) values (29.1 ± 7 kg/m² vs 27.5 ± 5 kg/m², $p=0.001$) [32]. In a Canadian national health survey, the prevalence of obesity in COPD patients was 24.6% compared to 17.1% in patients without COPD [35]. In our study, the mean body weight was higher in group A (86.66 ± 21.49 kg vs 84.04 ± 18.09 kg, $p=0.441$). The frequency of obesity according to BMI was higher in individuals with ACS and COPD

$p=0.441$). Честотата на затлъстяване според ИТМ е по-висока при лицата с ОКС и ХОББ (55.8% vs 44.2%, NS).

За всяко нарастване на ИТМ с една единица рискът от нововъзникнало ПМ се увеличава с 3-8%, независимо от наличието на други сърдечно-съдови РФ. Рискът от предсърдно мъждене е увеличен 1.75 пъти при мъже с наднормено тегло и 1.39 пъти при жени с наднормено тегло (ИТМ - 25-30 kg/m²). Затлъстяването (ИТМ > 30 kg/m²) повишава риска съответно 2.35 и 1.99 пъти. Предполагаемите механизми са увеличеният предсърден размер, неврохормоналното активиране, сънната апнея и дисфункцията на вегетативната нервна система [36].

Оценката на левокамерната функция чрез фракцията на изтласкване е клас едно препоръка в насоките за диагноза и лечение на ОКС. Фракцията на изтласкване на лява камера прогнозира вероятността за смърт по всяка причина след преживян миокарден инфаркт [37]. Тя е един от основните показатели за сърдечна недостатъчност. Проучване на Macchia и съавт. намират честота на СН, оценена чрез ЛКФИ при 17% от пациентите с ХОББ [38].

От междугруповия анализ установихме преобладаване на ЛКФИ над 50% и в двете групи (65.30% vs 60.30%, $p=NS$). Andell и сътр. също намират по-висок дял на болните със запазена фракция на изтласкване. При болните с ОКС и ХОББ разпределението според ЛКФИ показва, че 45% са с ЛКФИ > 50%, 24.3% са с ЛКФИ между 40-49% и 28% са с ЛКФИ под 40%. В контролната група процентното съотношение е съответно (53.8%, 22.9% и 21.5%) [39]. Въпреки че са наблюдавани сходни стойности на ЛКФИ при пациенти с ХОББ в сравнение с тези без белодробно заболяване (34% vs 35.4%, $p>0.05$), рискът от внезапна сърдечна смърт е значително по-висок в групата с ХОББ HR 1.26 (95% CI: 1.03–1.53, $p=0.025$) [40].

Застойната сърдечна недостатъчност е и най-мощният рисков фактор за възникване на предсърдно мъждене – тя увеличава риска 4.5 пъти при мъжете и 5.9 пъти при жените [22]. Данните сочат че около половината от болните със СН могат да реализират ПМ, като преобладаването на аритмията нараства с влошаване на функционалния клас по класификацията на NYHA [41]. Двете състояния са взаимно провокиращи се и взаимно потенциращи се [42]. Проследявайки нашата популация за една година установихме, че делът на болните с фракция на изтласкване под 40% е по-голям и за двете групи (15.09% vs 12%, $p=0.649$). Това корелира и с резултатите за новопоявило се ПМ.

При пациентите с ОКС и ХОББ бе направено функционално изследване на дишането по

(55.8% vs 44.2%, NS).

Regardless of the existence of other cardiovascular RFs, the chance of developing new-onset AF rises by 3-8% for every unit increase in BMI. The risk of atrial fibrillation is increased 1.75 times in men with overweight and 1.39 times in women with overweight (BMI 25-30 kg/m²). Obesity (BMI > 30 kg/m²) increases the risk by 2.35 and 1.99 times, respectively. The proposed mechanisms are increased atrial size, neurohormonal activation, sleep apnea, and autonomic nervous system dysfunction [36].

The assessment of left ventricular function by ejection fraction is a class one recommendation in the guidelines for the diagnosis and treatment of ACS. Left ventricular ejection fraction predicts the likelihood of death from any cause after a myocardial infarction [37]. It is one of the main indicators of heart failure. A study by Macchia et al. found an estimated frequency of HF by LVEF in 17% of patients with COPD [38].

We found that the proportion of LVEF was greater than 50% in both groups (65.30% vs 60.30%, $p=NS$) in the intergroup analysis. Andell et al. also found a higher proportion of patients with preserved ejection fraction. In patients with ACS and COPD, the distribution according to LVEF shows that 45% have LVEF > 50%, 24.3% have LVEF between 40-49%, and 28% have LVEF < 40%. In the control group, the percentage ratios were (53.8%, 22.9%, and 21.5%), respectively [39]. Although similar LVEF values were observed in patients with COPD compared to those without lung disease (34% vs 35.4%, $p>0.05$), the risk of sudden cardiac death was significantly higher in the COPD group (HR 1.26, 95% CI: 1.03–1.53, $p=0.025$) [40].

The most significant risk factor for atrial fibrillation development is congestive heart failure, which raises the risk 4.5 times for men and 5.9 times for women [22]. Research indicates that approximately 50% of HF patients may develop AF, and the frequency of arrhythmia rises as the functional class, as defined by the NYHA classification [41]. The two states are both potentiating and provoking one another [42]. Following our population for one year, we found that the proportion of patients with an ejection fraction of less than 40% was higher in both groups (15.09% vs 12%, $p=0.649$). This correlates with the results for a newly emerged AF.

Patients with ACS and COPD underwent a standardized respiratory function test. All indivi-

стандартизиран протокол. Всички лица отговарят на критериите за фиксирана обструкция. Средната стойност на ФЕО1 след бронходилатация е $52.52 \pm 15.78\%$ от предв. Резултатите потвърждават и друго проучване, проведено в страната със среден резултат за ФЕО1 $52.1 \pm 19.7\%$ [43]. Меков и сътр. намират подобни стойности на ФЕО1 55.8% (SD: 18.3%), изследвайки болни с ХОББ и изява на ПМ [44].

При всички болни бе анализирана електрокардиограмата при приемане и в динамика в хода на проследяването. Средната сърдечна честота в покой при лицата от група А беше 78.9/min (± 10.1 /min), а за група Б – 75.6/min (± 12.3 /min), $p < 0.001$. Warnier и сътр. също намират по-висока средна СЧ в групата с ХОББ в сравнение с контроли (72/min vs 65/min) [15]. Друго обсервационно проучване за изява на ритмно нарушение при лица с амбулаторно установена ХОББ, установява средна СЧ в покой от 80.7/min (± 13.1 /min) [44]. Перманентно предсърдно мъждене се регистрира при 8% от лицата с ХОББ. Това се доближава до резултати от друго проучване, проведено в страната с ПМ в 7.3% от случаите [44].

Всички наши пациенти бяха проследени за изява на ритмно-проводни нарушения на всяка визита. Макар и статистически незначимо ПМ се прояви в по-голям процент при болните с ОКС и ХОББ, съответно за шести месец (16.13% vs 12.73% , $p = \text{NS}$). До края на проучването регистрирахме общо 32 смъртни случая, като 25.3% от тях са регистрирани при пациентите с белодробна обструкция. Това обяснява и по-ниския процент на пациенти с ПМ в края на 12-я месец.

Метаанализ на 21 проучвания открива сигнификантно повишен риск от изява на ПМ в дългосрочен план при пациенти с ХОББ в сравнение със здравата популация RR 1.99 (95% CI: 1.46–2.70) [45]. Andell и сътр., изследват 81 191 болни след преживян миокарден инфаркт по време на индексното събитие. Те установяват синусов ритъм при 81.4% от болните с ХОББ в сравнение с 86.7% от контролите, $p < 0.001$. При проследяването им при 5.2% от пациентите с белодробна обструкция се регистрира новопоявило се ПМ, в сравнение с 4.6%, $p < 0.001$ [39]. Друга студия установява риск от изява на ПМ при болни с ОКС и ХОББ на RR 1.14 (95% CI 0.97–1.34, $p < 0.001$). Честотата на новопоявило се ПМ в тази група е 24.3% в сравнение с 18.2% [46]. Goedemans и сътр. проследяват за шест месеца общо 320 пациента със STEMI за изява на ПМ. Болните са разделени на две групи, в зависимост от наличието на белодробна обструкция. Резултатите показват, че почти три четвърти от лицата с ХОББ развиват някаква предсърдна аритмия, сра-

дуалs meet the criteria for fixed obstruction. The mean FEV1 after bronchodilation was $52.52 \pm 15.78\%$ of the predicted value. The results confirm another study conducted in the country with a mean FE1 score of $52.1 \pm 19.7\%$ [43]. Mekov et al. found similar values of FEV1 55.8% (SD: 18.3%) when examining patients with COPD and AF [44].

Every patient's ECG was examined both when they were admitted and during follow-up. The mean resting heart rate for Group A was 78.9/min (± 10.1 /min), and for Group B, it was 75.6/min (± 12.3 /min), $p < 0.001$. Warnier et al. also found a higher mean FEV1/FVC in the COPD group compared to controls (72/min vs 65/min) [15]. The average resting heart rate in people with ambulatory COPD was 80.7/min (± 13.1 /min), according to another observational investigation on rhythm abnormalities [44]. Persistent atrial fibrillation is registered in 8% of individuals with COPD. This is close to the results of another study conducted in the country, with AF in 7.3% of cases [44].

At each visit, the presence of rhythm-conduction abnormalities was verified in all of our patients. Although statistically insignificant, AF was more prevalent in patients with ACS and COPD, respectively, for the sixth month (16.13% vs 12.73% , $p = \text{NS}$). We documented 32 deaths by the end of the research, and patients with pulmonary obstruction accounted for 25.3% of those deaths. Additionally, this accounts for the decreased proportion of patients having AF at the conclusion of the 12th month.

A meta-analysis of 21 studies found a significantly increased risk of developing AF in the long term in COPD patients compared to the healthy population, with an RR of 1.99 (95% CI: 1.46–2.70) [45]. Andell et al. studied 81,191 patients after a myocardial infarction during the index event. They found a sinus rhythm in 81.4% of COPD patients compared to 86.7% of controls, $p < 0.001$. Follow-up revealed that 5.2% of patients with pulmonary obstruction had newly developed PM, compared to 4.6%, $p < 0.001$ [39]. Another study found a risk of AF in patients with ACS and COPD at a RR of 1.14 (95% CI 0.97–1.34, $p < 0.001$). The incidence of newly diagnosed AF in this group is 24.3% compared to 18.2% [46]. Goedemans et al. followed a total of 320 STEMI patients for six months to observe the occurrence of AF. The patients are divided into two groups, depending on the presence of pulmonary obstruction. The results show that almost three-quarters of the COPD patients developed some type of atrial arrhythmia, compared to only half of the control group. The author team found that

внение само с половината от контролната група. Авторският колектив открива, че променливи като ЗД, АХ и клас по Killip, не са свързани с крайния резултат. Това превръща ХОББ в силен и независим фактор за поява на предсърдни аритмии в рамките на една година след остър коронарен инцидент [47]. Chen и сътр. установява, че наличието на белодробна обструкция удвоява риска за изява на ПМ (OR 1.94, 95% CI 1.55 – 2.43; $p < 0.0001$) [48]. В нашето изследване открихме двукратно повишен дял на болните с ПМ още на шестия месец след коронарния инцидент (8% vs 16.13%, $p = 0.1417$). По-високата честота на новопоявила се предсърдна аритмия по време или скоро след преживян ОКС е свързано както с повече усложнения (повторен инфаркт на миокарда, СН, кардиогенен шок), така и с по-висока 30-дневна смъртност [12]. Изследване на 3220 пациента с остър миокарден инфаркт, показва по-голяма смъртност в групата с изява на ПМ в сравнение с контроли (HR 2.58, 95% CI 2.21 – 3.00; $p < 0.001$) [11].

Заклучение

Пациентите с ОКС и ХОББ са високорискова група, която има по-висока честота на ПМ в рамките на една година след острия коронарен инцидент сравнено с контролна група с подобна характеристика, но без придружаваща белодробна обструкция. По-високата смъртност в групата с ХОББ налага внимателно клинично проследяване и мониторинг в дългосрочен план.

variables such as DM, AH, and Killip class were not associated with the outcome. This indicates that within a year following an acute cardiac event, COPD is a significant and independent risk factor for atrial arrhythmias [47]. Chen et al. found that the presence of pulmonary obstruction doubles the risk of developing AF (OR 1.94, 95% CI 1.55 – 2.43; $p < 0.0001$) [48]. In our study, we found a twofold increase in the proportion of patients with AF six months after the coronary incident (8% vs 16.13%, $p = 0.1417$). More consequences (recurrent myocardial infarction, heart failure, and cardiogenic shock) and a higher 30-day mortality rate are linked to a higher prevalence of newly developing atrial arrhythmia during or soon after acute coronary syndrome [12]. A study of 3,220 patients with acute myocardial infarction showed a higher mortality rate in the group with AF compared to controls (HR 2.58, 95% CI 2.21–3.00; $p < 0.001$) [11].

Conclusion

Patients with ACS and COPD are a high-risk group that has a higher frequency of AF within one year after an acute coronary incident compared to a control group with similar characteristics but without accompanying pulmonary obstruction. The higher mortality rate in the COPD group necessitates careful clinical follow-up and long-term monitoring.

Книгопис:

References:

1. Gelder I., Rienstra M., Bunting K., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J.; 36: 3314–3414.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Eur H J., 2021; 5: 373–498.
3. Kornej J et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insight. Circ Res., 2020; 127: 1–4–20.
4. Krujthe B., Kunst A., Benjamin E, et al. Projection on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. Eur H J.; 2013; 34: 2746–51.
5. Velleca M., Costa G., Goldstain L et al. A review of the burden of atrial fibrillation: understanding the impact of the new millennium epidemic across Europe. EMJ Cardiol., 2019, 7: 110–8.
6. Huxley R, Lopez F et al. Absolute an1d attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors : the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation. 2011; 123: 1501–8.
7. Гочева Н. Предсърдно мъждане – епидемиология, патофизиология, лечение. Медицинфо, 1; 2024: 76–80.
8. Andrade J et al. The clinical profile and pathophysiology of atril fibrillation: relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms. Circ Res., 2014; 114: 1453 – 68.

9. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and international perspectives. *JACC*, 2014; 63: 2335-45.
10. Alasady M., Shipp N., Brooks A., et al. Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6: 738-745.
11. Jabre P., Jouven X., Adnet F. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123: 2094-2100.
12. Schmitt J., Duray G., Gersh B., Hohnloser S. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009; 30:1038-1045.
13. Xie W., Santulli G., Reiken S., et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation, *Sci. Rep* 5; 2015:11427.
14. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019; 1; 276:118-124.
15. Warming E., Garcia R., Hansen J., et al. Atrial fibrillation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic sequence and mortality risk. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2023; 9: 128–134.
16. Saleh M., Coleman K., Fishbein J., et al. In-hospital outcomes and postdischarge mortality in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2024; 21: 1658-1668.
17. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med*. 2023; 11:18.
18. Robert B., Xavier R., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J*, 2023; 38:3720–3826.
19. Byrne R., Rossello X, Coughlan J , ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J.*; 44: 3720–3826.
20. Joseph C, Adrian I, Anwar A. et al. Interchangeability in left ventricular ejection fraction measured by echocardiography and cardiovascular Magnetic Resonance: Not a perfect match in the real world, *Current Problems in Cardiology*, 2023; 48: 101-721.
21. Ferreira E., Cardoso L., de Matos C., et al. Cardiovascular prognosis of subclinical chronic obstructive pulmonary disease in patients with suspected or confirmed coronary artery disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18: 1899-1908.
22. Benjamin J., Levy D., Vaziri M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart study. *JAMA*. 1994; 271: 840–844.
23. Hawkins N., Huang Z., Pieper K. et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial I. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 292–298.
24. Hawkins M., Peterson S., Ezzat M., et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19: 1102-1111.
25. Onishi K., Yoshimoto D., Hagan D., et al., Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 563–568.
26. Kim S., Park J., Lee J., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine*. 2017; 96: 6826.
27. Savransky V., Nanayakkara A., Li J.; et al. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 1290–1297.
28. Black N., Mohammad, F., Saraf, K., Morris, G. Endothelial function and atrial fibrillation: A missing piece of the puzzle? *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2022; 33: 109–116.
29. Wolf P., Abbott W., B. Kannel. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 8: 983-988.
30. Wei W., Kim Y., Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health*. 2001; 91: 258-264.
31. Павлов П., Иванов Я., Глоговска П., Попова Ц. Нови епидемиологични данни за ХОББ в Плевенски регион. *Торакална медицина*. 2012; 2: 44–50.
32. Hadi H., Zubaid M., Mahmeed W., et al.. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 middle eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 228–235.
33. Rosengren A. et al. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. – *Eur. Heart J.*, 2009; 9: 1113-1120.
34. Schoonderwoerd A. et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of “not-so-lone atrial fibrillation”. – *Europace*, 2008; 6: 668-673.
35. Vozoris N., O'Donnel D., Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese - population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can respir J*. 2012; 19: 18-24.
36. Шалганов Ч. Предсърдно мъждене – новата епидемия. *Българска кардиология*. 2010; 1: 20-24.
37. Borja I., Stefan J., Stefan A., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018; 39: 119–177.
38. Macchia A., Monte S., Romero M., et al. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 2007; 9: 942-948.
39. Andell P, Koul S., Martinsson A., et al.. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014; 1: e000002.
40. Enriquez J., Parikh S., Selzer F., et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest*. 2011; 140: 604–610.
41. Shotan A. et al. Atrial fibrillation and long-term prognosis in patients hospitalized for heart failure: results from heart failure survey in Israel (HFSIS). – *Eur. Heart J*. 2010; 3: 309- 317.
42. Cha M. et al. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. – *Circulation*, 2004; 23: 2839-2843.
43. Янев Н., Иванов Я. Продължително проследяване на болни с ХОББ. *Торакална медицина*, 2016; 8: 28-43.
44. Меков Е. Иванов Я., Куртелова Н. и др. ЕКГ отклонения при пациенти с ХОББ – срезови данни и прогностична стойност. *Мединфо*, 2023; 11:13.
45. Chen C., Lin C., Hao W. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and ventricular arrhythmia: a nationwide population-based cohort study. *Prim Care Respir Med*. 2021; 31: 8.
46. Stefan M., Bannuru R., Lessard D., et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study. *Chest*. 2012; 141: 1441 – 1448.
47. Goedemans L., Abou R., Montero-Cabezas J., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and risk of atrial arrhythmias after ST-Segment elevation myocardial infarction. *J Atr Fibrillation*. 2020; 13: 2360.
48. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 8: 631-639.

original articles

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

Кореспонденция

Д-р Симона Николаева,
Кардиологично отделение,
МБАЛ Добрич АД,
ул. Панайот Хитов 24,
9300 Добрич

Correspondence

Simona Nikolaeva, MD,
Cardiology department,
MHAT Dobrich,
24 Panayot Hitov str.,
9300 Dobrich, Bulgaria

e-mail:

simona.nikolaeva91@abv.bg

НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА KRAS – МУТИРАЛ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Е. Димитрова – Господинова

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Катедра по Онкология, Медицински университет – Варна

Резюме

Карциномът на белия дроб е водеща причина за смърт от злокачествени заболявания в световен мащаб. Терапевтичните стратегии, насочени към контрол на заболяването претърпяха значителни промени през последното десетилетие. От ерата на стандартната химиотерапия, лечението еволюира до етап на персонализирана медицина, базирана на задълбочено молекулярно профилиране на тумора. Този напредък е резултат от откриването на множество онкогенни мутации в EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2 и KRAS, за които вече съществуват високоефективни таргетни терапии. Мутациите в онкогена KRAS представляват едни от най-честите и най-трудни за таргетиране генетични промени при недребноклетъчния рак на белия дроб (НДРБД), засягащи приблизително 25 – 30% от пациентите. Дълго време KRAS – мутираният НДРБД, е асоцииран с особено лоша прогноза поради липсата на ефективни таргетни медикаменти и ограничени терапевтични опции до конвенционална химиотерапия и имунотерапия. През последните години напредъкът в молекулярната онкология доведе до разработването на нови терапевтични стратегии, които променят стратегиите в лечението на KRAS – мутирал НДРБД. Тези иновации бележат началото на персонализиран подход при пациентите с KRAS – мутирал НДРБД, постигайки значително подобрене в преживяемостта и качеството на живот.

Ключови думи: белодробен карцином, НДРБД, KRAS G12C, таргетна терапия, секвениране от следващо поколение, течна биопсия

NEW TREATMENT OPPORTUNITIES OF KRAS – MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E. Dimitrova – Gospodinova

Clinic of Medical Oncology, "Sv. Marina" University Hospital – Varna
Department of Oncology, Medical University – Varna

Abstract

Pulmonary carcinoma remains a global cause of cancer – related mortality. Over the past decade, therapeutic strategies aimed at disease control have undergone significant advancements. Treatment has evolved from an era dominated by conventional chemotherapy to one of personalized medicine, largely driven by comprehensive molecular profiling of tumors. This progress stems from the identification of numerous oncogenic mutations in genes such as EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, and KRAS, for which highly effective targeted therapies are now available. KRAS gene mutations are among the most frequent and challenging genetic alterations to target in non – small cell lung cancer (NSCLC), affecting approximately 25-30% of patients. For a considerable period, KRAS – mutated NSCLC was associated with a particularly poor prognosis due to the lack of effective targeted agents and limited therapeutic options, often confined to conventional chemotherapy and immunotherapy. However, recent breakthroughs in molecular oncology have led to the development of novel therapeutic strategies that are transforming the treatment landscape for KRAS-mutated NSCLC. These innovations herald the advent of a personalized approach for patients with KRAS-mutated NSCLC, leading to significant improvements in survival and quality of life.

Keywords: pulmonary carcinoma, NSCLC, KRAS G12C, targeted therapy, next-generation sequencing, liquid biopsy

Въведение

Белодробният карцином е един от тежките медико – социални проблеми на съвременното общество, както и едно от сериозните предизвикателства в онкологията. За 2022 година броят на новозаболените е около 2 200 000, а броят на починалите – над 1 900 000. В световен мащаб това е приблизително равно на общия кумулативен брой смъртни случаи в резултат на рак на простатата, гърдата и дебелото черво [1]. Само при 15% от пациентите заболяването се установява в ранен стадий, за които 5 – годишна преживяемост е над 50%. В повечето случаи белодробният карцином се диагностицира в локално авансирал или метастатичен стадий и има очаквана 5-годишна преживяемост около 5%. Най-честият хистологичен подтип е аденокарциномът, който засяга около 38 – 40% от всички случаи на НДРБД, и се характеризира с наличие на множество мутации. Напредъкът в разбиранията за туморната биология направи възможно не само тяхното идентифициране, но и използването им като таргети за съвременно лечение с цел подобряване на терапевтичните резултати и прогнозата на заболяването [2].

Материал и методи

Персонализираният подход в лечението на белодробния аденокарцином започва с откриването на мутации в рецептора на епидермалния растежен фактор – EGFR (делеции на екзон 19, мутации за субституция в екзон 21, S768I, L861Q, G719 X – мутации) през 2003 година и одобрението на първата таргетна терапия за лечение на метастатичен НДРБД с EGFR M+ в лицето на Erlotinib (Tarceva®). Впоследствие в клиничната практика са въведени и други тирозин-киназни инхибитори като Afatinib (Giotrif®) и Gefitinib (Iressa®). Откриването на мутацията T790M в EGFR през 2015 година и въвеждането на таргетна терапия за лечение на пациенти с носителството ѝ в лицето на Osimertinib (Tagrisso®) подобрява значително терапевтичните резултати. Развитието на таргетното лечение на белодробния карцином продължава и до днес с въвеждането в употреба на все повече нови молекули – Dacomitinib (Vizimpro®), Rybrevant (Amivantamab®) и др. [2,3,4].

През 2011 г. в практиката навлизат прицелни терапии за лечение на тумори с вариации и в ALK (Anaplastic lymphoma Kinase), например EMLA4 – ALK – транслокация. Последователно започва въвеждането в употреба на Brigatinib (Alunbrig®), Lorlatinib (Lorviqua®), Crizotinib (Xalcori®), Alectinib (Alecensa®), Ceritinib (Zycadia®) и др. [4,5]. Терапевтичните успехи в

Introduction

Lung cancer represents a major public health challenge and a significant hurdle in oncology for contemporary society. In 2022, the global incidence of new cases approximated 2,200,000, with over 1,900,000 deaths reported. Worldwide, this figure is roughly equivalent to the combined cumulative number of fatalities resulting from prostate, breast, and colorectal cancers [1]. Only 15% of patients are diagnosed at an early stage, for whom the five-year survival rate exceeds 50%. In the majority of instances, lung carcinoma is diagnosed at a locally advanced or metastatic stage, with an anticipated five-year survival rate of approximately 5%. The most prevalent histological subtype is adenocarcinoma, accounting for around 38-40% of all NSCLC cases, and is characterized by the presence of multiple mutations. Advances in the understanding of tumor biology have not only enabled their identification but also their utilization as targets for modern treatment, with the aim of improving therapeutic outcomes and disease prognosis [2].

Materials and methods

The personalized approach to treating lung adenocarcinoma originated with the discovery of mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) — specifically exon 19 deletions, exon 21 substitution mutations (S768I, L861Q, G719X) — in 2003. This led to the subsequent approval of the first targeted therapy for metastatic EGFR M+ NSCLC, Erlotinib (Tarceva®). Subsequently, other tyrosine kinase inhibitors such as Afatinib (Giotrif®) and Gefitinib (Iressa®) were introduced into clinical practice. The identification of the T790M mutation in EGFR in 2015 and the introduction of targeted therapy for patients carrying this mutation, Osimertinib (Tagrisso®), significantly improved therapeutic outcomes. The development of targeted treatments for lung carcinoma continues to this day, with the ongoing introduction of an increasing number of novel molecules, including Dacomitinib (Vizimpro®), Rybrevant (Amivantamab®) and others [2,3,4].

Since 2011, targeted therapies for tumors with ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) variations, such as the EMLA4-ALK translocation, have been integrated into clinical practice. This was followed by the progressive introduction of agents including Brigatinib (Alunbrig®), Lorlatinib (Lorviqua®), Crizotinib (Xalcori®), Alectinib (Alecensa®), and Ceritinib (Zycadia®) [4,5]. Significant therapeutic

лечението на НДРБД в последните години са свързани и с откриването и валидирането на още много биомаркери като ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, MET, HER2, KRAS G12C и други, както и с навлизането на имунотерапията, което прави възможен индивидуализиран подход към заболяването и възможност за персонализиране на лечението [6].

successes in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC) in recent years are further linked to the identification and validation of a broader range of biomarkers, such as ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, MET, HER2, and KRAS G12C. Concurrently, the emergence of immunotherapy has been instrumental in allowing for a more individualized approach to the disease and the personalization of treatment strategies [6].



Фиг. 1. Съвременни биомаркери, използвани в молекулярната диагностика на НДРБД. Изображението е адаптирано от Hess L.M. et al [6].

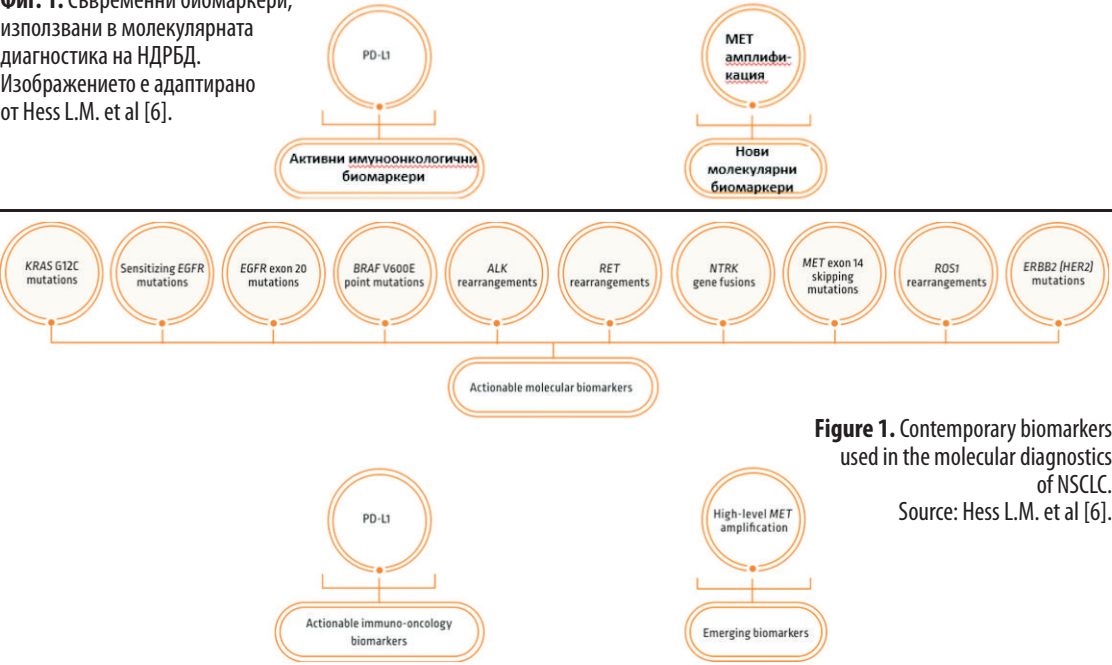


Figure 1. Contemporary biomarkers used in the molecular diagnostics of NSCLC. Source: Hess L.M. et al [6].

KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) е един от най-добре познатите онкогени с висока честота на мутации. Най-голям процент на KRAS – мутации са установени при карцинома на панкреас (88%), колоректалния карцином (45 – 50%) и НДРБД (30 – 35%). При неплоскоклетъчния НДРБД промените в KRAS и EGFR представляват около 75% от всички драйверни мутации. В Европа и САЩ KRAS – мутациите са с честота около 30%, а в Азия – само 5-12% [7,8].

KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) is one of the most well – known oncogenes with a high frequency of mutations. The highest percentage of KRAS mutations are found in pancreatic carcinoma (88%), colorectal carcinoma (45-50%), and NSCLC (30-35%). In non – squamous NSCLC, defects in KRAS and EGFR account for approximately 75% of all driver mutations. In Europe and the USA, KRAS mutations have a frequency of around 30%, while in Asia, it is only 5-12% [7,8].

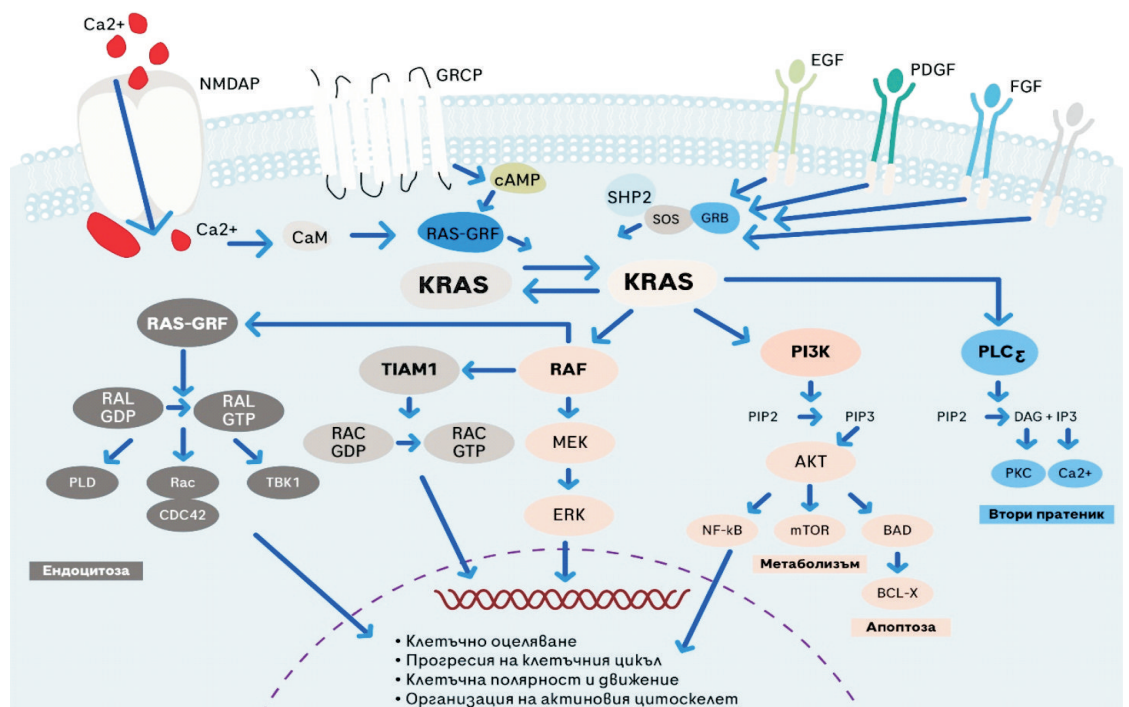


Фиг. 2. Географско разпространение и разпределение на най-честите драйверни мутации при НДРБД. Изображението е преведено и адаптирано от Kiat Hong Lim et al. (илустрация CC BY-SA 4.0).

Figure 2. Distribution and prevalence of the most common driver mutations in NSCLC in the USA, Europe (1), Latin America (2) and Asia (3). Source: Kiat Hong Lim et al. (illustration CC BY-SA 4.0).

KRAS генът е член на семейство RAS, заедно с NRAS и HRAS гените, и притежава генетична хетерогенност. Намира се в късото рамо на хромозома 12 и кодира две протеинови изоформи – KRAS – 4B и KRAS – 4A. Те представляват е малки GTPази, които се разполагат по вътрешната повърхност на клетъчните мембрани и играят ролята на свързващо звено на различни сигнални пътища. Могат да бъдат активирани от различни растежни фактори, хемокини, калциеви йони или рецепторна тирозин – киназа. KRAS е ключов компонент на редица сигнални пътища, свързани с процесите на клетъчна пролиферация, оцеляване и диференциация (като MAPK/ERK и PI3K/AKT) [9].

The KRAS gene is a member of the RAS family, along with the NRAS and HRAS genes, and exhibits genetic heterogeneity. It's located on the short arm of chromosome 12 and encodes two protein isoforms: KRAS-4B and KRAS-4A. These are small GTPases located on the inner surface of cell membranes and act as a linking element for various signaling pathways. They can be activated by various growth factors, chemokines, calcium ions, or receptor tyrosine kinases. KRAS is a key component of several signaling pathways involved in cell proliferation, survival, and differentiation processes (such as MAPK/ERK and PI3K/AKT) [9].



Фиг. 3. Сигнална трансдукция при НДРБД. Източник: Huang Lamei et al.; 2022 (илустрация CC BY – SA 4.0) [21].

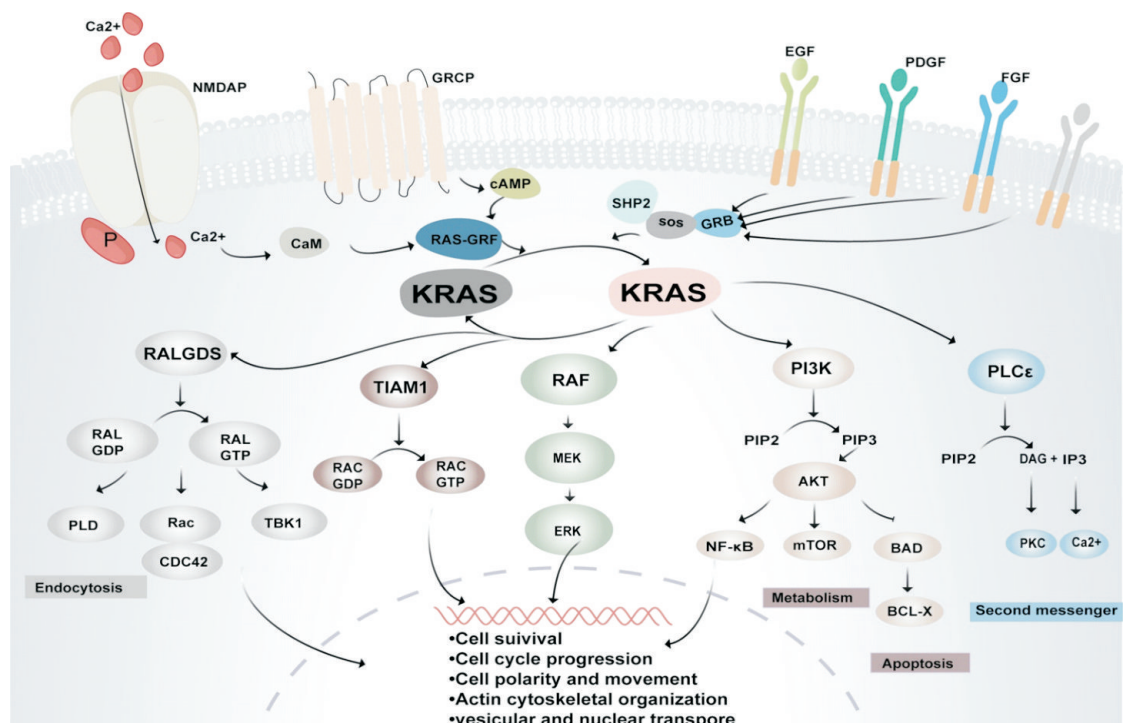


Figure 3. Signal transduction in NSCLC. Source: Huang Lamei et al.; 2022 (illustration CC BY-SA 4.0) [21].

Мутации на RAS се срещат най-вече в кодони 12 и 13 и са субституции, което води до поява на различни вариации в зависимост от аминокиселинното заместване. С най-голяма честота са:

- KRAS G12C (39%), при която глицин (Gly) е заменен с цистеин (Cys);
- KRAS G12V (21%), при която глицин (Gly) е заменен с валин (Val);
- KRAS G12D (19%), при която глицин (Gly) е заменен с аспаргинова киселина (Asp);
- KRAS G13C (кодон 13);
- KRAS Q61H (кодон 61) и други [10,11,12].

В световен мащаб KRAS G12C е най-често срещаният вариант – един от осем пациенти с неплоскоклетъчен НДРБД е носител на мутацията. В повечето случаи това са мъже на възраст над 60 години, които са настоящи пушачи, като в около 41% от случаите мутацията се открива и при пациенти, преустановили тютюнопушенето една или повече години преди тестването [13]. Носителството на KRAS G12C се свързва и с по-лоша прогноза. KRAS – мутациите се откриват най-често при муцинозен аденокарцином, изключително рядко могат да се установят и при плоскоклетъчен хистологичен подвид, но никога при дребноклетъчен. KRAS G12C почти не се среща едновременно с други драйверни мутации като EGFR, ALK, ROS1, BRAF, но често се установяват комутации в STK11, KEAP1, TP53 [14,15]. Повисока е честотата на мутацията при пациенти с висок TMB (Tumor Mutation Burden, туморен мутационен товар) и PD – L1 TPS (Total Proportional Score) [16].

Актуалните международните ръководства за лечение на белодробен карцином препоръчват използването на NGS при пациенти с НДРБД за идентифициране на мутации, за които са налични таргетни терапии. Според NCCN, ESMO и PAGA KRAS G12C следва да бъде изследван при отговарящи на критериите пациенти с авансирал НДРБД [17]. Методите на тестване за KRAS G12C включват използването на течна биопсия или тъканна проба. Чрез течната биопсия се установява наличие на свободна туморна ДНК (cfDNA), която да се секвенира и изследва. Въпреки че технологиите напредват, чувствителността и специфичността на този метод все още може да варира в зависимост от вида на рака, стадия и използваната технология. При нисък туморен товар или когато не се открива cfDNA, е необходимо вземането на тъканна биопсия. Настоящите одобрени от FDA и валидирани тестове са NGS – анализ на Agilent Resolution CTDx First (Resolution Bioscience Inc., Liquid), Guardant 360 CDx (Guardant Health Inc., Liquid) и PCR – Therascreen KRAS RGO PCR комплект (Qiagen Manchester Ltd., Tissue) [16].

RAS mutations are primarily found in codons 12 and 13 and are substitutions, leading to various variations depending on the amino acid replacement. The most frequent are:

- KRAS G12C (39%), where glycine (Gly) is replaced by cysteine (Cys);
- KRAS G12V (21%), where glycine (Gly) is replaced by valine (Val);
- KRAS G12D (19%), where glycine (Gly) is replaced by aspartic acid (Asp);
- KRAS G13C (codon 13);
- KRAS Q61H (codon 61) and others [10,11,12].

Globally, KRAS G12C is the most common variant – one in eight patients with non – squamous NSCLC carries this mutation. In most cases, these are men over 60 years old who currently smoke, though in about 41% of cases, the mutation is also found in patients who quit smoking one or more years before testing [13]. Carrying the KRAS G12C mutation is also associated with a worse prognosis. KRAS mutations are most commonly found in mucinous adenocarcinoma, can very rarely be identified in squamous cell histological subtypes, but are never found in small cell lung cancer. KRAS G12C is almost never found simultaneously with other driver mutations like EGFR, ALK, ROS1, BRAF, but co-mutations in STK11, KEAP1, TP53 are often identified [14,15]. The frequency of the mutation is higher in patients with high TMB (Tumor Mutation Burden) and PD – L1 TPS (Total Proportional Score) [16].

Current international guidelines for lung cancer treatment recommend using NGS (Next-Generation Sequencing) in NSCLC patients to identify mutations for which targeted therapies are available. According to NCCN, ESMO, and PAGA, KRAS G12C should be tested in eligible patients with advanced NSCLC [17]. Methods for KRAS G12C testing include using liquid biopsy or tissue samples. Liquid biopsy detects the presence of cell-free tumor DNA (cfDNA), which is then sequenced and analyzed. Although the technology is advanced, the sensitivity and specificity of this method can still vary depending on the type of cancer, stage, and technology used. In cases of low tumor burden or when cfDNA is not detected, a tissue biopsy is necessary. Current FDA – approved and validated tests include NGS analysis by Agilent Resolution CTDx First (Resolution Bioscience Inc., Liquid), Guardant 360 CDx (Guardant Health Inc., Liquid), and PCR – Therascreen KRAS RGO PCR kit (Qiagen Manchester Ltd., Tissue) [16].

Високият афинитет на GTP (гуанозин трифосфат) и GDP (гуанозин дифосфат) към KRAS и липсата на подходящо свързващо звено на повърхността на KRAS затрудняват разработването на молекули, които директно да го инхибират. През 2013г. Ostrem et al. откриват т.нар. „джоб“ (P2), което прави възможно синтезирането на малки молекули, директно инхибиращи KRAS G12C. През 2021 и 2022 година от FDA са одобрени и първите KRAS G12C – селективни инхибитори за лечение на възрастни пациенти с напреднал или метастатичен НДРБД, прогресирали след една или повече линии на системна терапия. Много други молекули са във фаза на клинично изпитване, включително и такива, насочени към non – KRAS G12C – мутирала тумори (KRAS G12D). Проучват се и ефикасността и безопасността на комбинирани терапии, включващи KRAS G12C инхибитори [17].

Резултати

CodeBreak е еднораменно фаза II проучване, с включени 174 пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД с регистрирана прогресия на първа линия имунотерапия или платина – базирана химиотерапия, без активни мозъчни метастази и с доказана KRAS G12C мутация чрез валидирани методи (от течна биопсия или тъканна проба). В първата фаза на проучването пациентите са получавали по 960 mg Sotorasib дневно до прогресия или неприемлива токсичност, като първична крайна цел на проучването е оценка на поносимостта и безопасността. Втората фаза на проучването има първична крайна точка определяне на степен на обективен отговор (ORR) и вторични крайни точки продължителност на отговора (DOR), контрол на болестта (DCR), преживяемост без прогресия (PFS), обща преживяемост (OS). Докладваните постигнати резултати са ORR 37,1 % и mDOR от 10 месеца. 58% от отговорилите на лечението пациенти поддържат терапевтичния отговор над 6 месеца, mPFS е 6,8 месеца, а mOS е 12,5 месеца. Направени са подгрупови анализи за постигнатия терапевтичен ефект в зависимост от PD – L1 – експресията и наличието на ко – мутации в TP53, STK11, KEAP1 [18].

CodeBreak 200 е фаза III проучване с включени 345 пациенти с авансирал или метастатичен НДРБД и KRAS G12C M+, прогресирали на предходна една или повече линии терапия, сравняващо ефикасността на Sotorasib 960 mg дневно със стандартна химиотерапия за втора и последваща линия – Docetaxel 75mg/m² i.v. на три седмици. Първична крайна цел на проучването е PFS според BICR (Blinded Independent Central Review), а вторични крайни

The high affinity of GTP (guanosine triphosphate) and GDP (guanosine diphosphate) to KRAS and the lack of a suitable binding site on the surface of KRAS have made it challenging to develop molecules that directly inhibit it. In 2013, Ostrem et al. discovered the "pocket" (P2), which enabled the synthesis of small molecules that directly inhibit KRAS G12C. In 2021 and 2022, the FDA approved the first KRAS G12C – selective inhibitors for treating adult patients with advanced or metastatic NSCLC who had progressed after one or more lines of systemic therapy. Many other molecules are in clinical trials, including those targeting non-KRAS G12C-mutated tumors (e.g., KRAS G12D). The efficacy and safety of combination therapies involving KRAS G12C inhibitors are also being investigated [17].

Results

CodeBreak is a single – arm, phase II study that enrolled 174 patients with locally advanced or metastatic NSCLC with documented progression after first – line immunotherapy or platinum – based chemotherapy, without active brain metastases, and with confirmed KRAS G12C mutation via validated methods (from liquid biopsy or tissue sample). In the first phase of the study, patients received 960 mg of Sotorasib daily until progression or unacceptable toxicity, with the primary endpoint being the assessment of tolerability and safety. The second phase of the study had as its primary endpoint the objective response rate (ORR) and as secondary endpoints the duration of response (DOR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). The reported results achieved were an ORR of 37.1% and a mDOR of 10 months. 58% of responding patients maintained therapeutic response for over 6 months, mPFS was 6.8 months, and mOS was 12.5 months. Subgroup analyses were performed for the achieved therapeutic effect depending on PD-L1 expression and the presence of co-mutations in TP53, STK11, KEAP1 [18].

CodeBreak 200 is a phase III study involving 345 patients with advanced or metastatic NSCLC and KRAS G12C M+, who had progressed on one or more previous lines of therapy, comparing the efficacy of Sotorasib 960 mg daily with standard second – line and subsequent chemotherapy – Docetaxel 75mg/m² i.v. every three weeks. The primary endpoint of the study was PFS according to BICR (Blinded Independent Central Review), and secondary endpoints were OS, ORR, DOR,

цели – OS, ORR, DOR, DCR и безопасност на медикамента. CodeBreak 200 постига първичната си крайна цел, като доказва, че пациентите, лекувани със Sotorasib, имат по-дълга PFS от тези в контролното рамо, получили терапия с Docetaxel. 12-месечната PFS за Sotorasib е 24,8% срещу 10,1% за Docetaxel. Пациентите, приемали Sotorasib, съобщават за подобрене в общото състояние, функционалния капацитет и редукция на диспнеята, но не се отчита съществена промяна по отношение на кашлицата и гръдната болка. По отношение на OS Sotorasib не демонстрира предимство пред Docetaxel [18].

KRYSTAL – 1 е еднораменно фаза I/II клинично проучване, оценяващо ефикасността и безопасността на друг KRAS G12C – инхибитор – Adagrasib (MRTX849) – за лечение на пациенти с авансирал или метастатичен НДРБД, получили предходни линии терапия. Съобщените резултати са за постигната ORR от 43%, mPFS, възлизаща на 6,9 месеца и mOS от 14,1 месеца. Направен е корелативен анализ на наличието на ко-мутация в STK11 и постигнатата ORR, която е 64% за пациентите с KRAS G12C и STK11 позитивни тумори. Отчетен е и добър интракраниален отговор при пациенти с мозъчни метастази [19].

Други KRAS G12C – инхибитори като LY3537982, JDQ443 и Divarasib са в ранни фази на клинични изпитвания. Тези молекули, включително и Sotorasib и Adagrasib, се наричат KRAS G12C (OFF) инхибитори, тъй като се свързват с GDP – свързания KRAS G12C, за да предотвратят активирането на неактивния KRAS G12C. Друга молекула – RMC – 6291 е RAS (ON) инхибитор, който се свързва с шаперонов протеин циклофилин А, за да образува инхибиторен комплекс и да предотврати активирането на GTP – свързания KRAS. FMC – 376 е нов двоен KRAS G12C (ON) и (OFF) инхибитор, който демонстрира противотуморна активност in vivo и предполага способност за преодоляване на резистентността към KRAS G12C (OFF) инхибитори [19].

Дискусия

Разкрити са множество механизми за възникване на резистентност към KRAS G12C – инхибиторите. Първичната резистентност е причина за недостатъчния терапевтичен отговор при монотерапии с тези медикаменти. KRAS е кръстосано свързан с различни сигнални пътища като ефекторите по веригата влияят на KRAS в различна степен. Един от критичните механизми за резистентност е наличието на колатерална сигнализация. Въпреки че RAS е двигател на оста RTK – RAS – MAPK, нейният възходящ (рецепторна тиро-

DCR, and drug safety. CodeBreak 200 achieved its primary endpoint, demonstrating that patients treated with Sotorasib had longer PFS than those in the control arm who received Docetaxel therapy. The 12 – month PFS for Sotorasib was 24.8% versus 10.1% for Docetaxel. Patients receiving Sotorasib reported improvement in general condition, functional capacity, and reduction of dyspnea, but no significant change was noted regarding cough and chest pain. Regarding OS, Sotorasib did not demonstrate an advantage over Docetaxel [18].

KRYSTAL-1 is a single-arm phase I/II clinical study evaluating the efficacy and safety of another KRAS G12C inhibitor – Adagrasib (MRTX849) – for the treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC who had received previous lines of therapy. The reported results showed an ORR of 43%, a mPFS of 6.9 months, and an mOS of 14.1 months. A correlative analysis was performed on the presence of a co-mutation in STK11 and the achieved ORR, which was 64% for patients with KRAS G12C and STK11 positive tumors. A good intracranial response was also observed in patients with brain metastases [19].

Other KRAS G12C inhibitors such as LY3537982, JDQ443, and Divarasib are in early phases of clinical trials. These molecules, including Sotorasib and Adagrasib, are called KRAS G12C (OFF) inhibitors because they bind to GDP-bound KRAS G12C to prevent the activation of inactive KRAS G12C. Another molecule – RMC-6291 is a RAS (ON) inhibitor that binds to the chaperone protein cyclophilin A to form an inhibitory complex and prevent the activation of GTP-bound KRAS. FMC-376 is a novel dual KRAS G12C (ON) and (OFF) inhibitor that demonstrates antitumor activity in vivo and suggests the ability to overcome resistance to KRAS G12C (OFF) inhibitors [19].

Discussion

Numerous mechanisms for the development of resistance to KRAS G12C inhibitors have been uncovered. Primary resistance is the reason for insufficient therapeutic response with monotherapies using these drugs. KRAS is cross-linked with various signaling pathways, and effectors downstream influence KRAS to varying degrees. One of the critical resistance mechanisms is the presence of collateral signaling. Although RAS drives the RTK-RAS-MAPK axis, its upstream (receptor tyrosine kinase – RTK) and downstream (mitogen-activated protein kinase –

зин киназа – RTK) и низходящ (митоген-активирана протеин киназа – MAPK) път получават обратна връзка и по други механизми на сигнална трансдукция. Тази реактивация допринася за първичната резистентност към инхибирането на KRAS G12C [20]. Други молекули като PI3K, AKT, mTOR, SHP2, SOS1, CDK4 осигуряват клетъчното оцеляване и пролиферация в условията на KRAS G12C-инхибиране. Наличието на геномни промени и ко-мутации на KEAP1, SMARCA4, CDKN2A също са свързани с по-лоши терапевтични резултати.

Придобитата резистентност води до рефрактерност на лечението при тумори, които първоначално отговарят на KRAS G12C инхибицията. Сигналите на EGFR или Aurora – kinase A (AURKA) могат да поддържат протеина в активна GTP – свързана форма, като по този начин избягват свързването с KRAS G12C – инхибитора. Други механизми, свързани с развитие на резистентност, са активиране на мутации в MAP2K1, BRAF, RET, NRAS, онкогенни сливания, включващи BRAF, RET, ALK, RAF1, FGFR3, MET – амплификация, загуба на функция на NF1 и PTEN. В опит за преодоляване на резистентността се проучва приложението на комбинирани подходи като използване на SHP2 инхибитори (TNO 155, RMC – 4630, GDC – 1971), блокиране на други PI3K/AKT/ MAPK ефекторни молекули (mTOR, RAF, MEK, ERK), блокиране на RTK (EGFR), използване на ваксини, имунотерапия, CAR T – клетъчна терапия [20].

В ход са немалко клинични проучвания за оценка на ефикасността на комбинирани режими с химиотерапия, лъчелечение и таргетни агенти. Предварителните резултати доказват, че пациенти с активираща KRAS G12C мутация отговарят добре на лечение с таксани и Pemetrexed, а комбинацията от Sotorasib и Carboplatin има значително по-висока антитуморна ефикасност в сравнение със самостоятелното приложение на тези медикаменти. Доказва се още, че пациенти с KRAS G12C мутация, лъчелечението и системната терапия с PD – 1 анти тяло имат синергичен ефект. Две са проведените до момента проучвания на комбинации с TKI, които не показват ефективност и полза от комбинираното лечение. Продължава проучването на комбинирани режими с SHP2 – инхибитори, SOS1 – инхибитори, PI3K – инхибитор и със CDK4/6 инхибитори с оглед блокиране на PI3K/AKT/mTOR C1 сигналния път [21,22].

Много проучвания изследват ролята на ко – мутациите за постигане на терапевтичен отговор. Установено е, че тумори с ко – мутации на KRAS и STK11 и/или на KEAP1 имат по-ниски нива на PD – L1 експресия и съответно по-лош

MAPK) pathways receive feedback through other signal transduction mechanisms. This reactivation contributes to primary resistance to KRAS G12C inhibition [20]. Other molecules like PI3K, AKT, mTOR, SHP2, SOS1, CDK4 ensure cell survival and proliferation under conditions of KRAS G12C inhibition. The presence of genomic changes and co-mutations of KEAP1, SMARCA4, CDKN2A are also associated with worse therapeutic outcomes.

Acquired resistance leads to treatment refractoriness in tumors that initially respond to KRAS G12C inhibition. EGFR or Aurora-kinase A (AURKA) signals can maintain the protein in an active GTP-bound form, thereby avoiding binding with the KRAS G12C inhibitor. Other mechanisms related to the development of resistance include the activation of mutations in MAP2K1, BRAF, RET, NRAS, oncogenic fusions involving BRAF, RET, ALK, RAF1, FGFR3, MET amplification, and loss of function of NF1 and PTEN. In an attempt to overcome resistance, the application of combined approaches is being investigated, such as the use of SHP2 inhibitors (TNO 155, RMC-4630, GDC-1971), blocking other PI3K/AKT/MAPK effector molecules (mTOR, RAF, MEK, ERK), blocking RTK (EGFR), and using vaccines, immunotherapy, CAR T-cell therapy [20].

Numerous clinical studies are underway to evaluate the efficacy of combined regimens with chemotherapy, radiotherapy, and targeted agents. Preliminary results show that patients with activating KRAS G12C mutation respond well to treatment with taxanes and Pemetrexed, and the combination of Sotorasib and Carboplatin has significantly higher antitumor efficacy compared to the individual administration of these drugs. It is also proven that in patients with KRAS G12C mutation, radiotherapy and systemic therapy with a PD-1 antibody have a synergistic effect. Two studies conducted so far on combinations with TKIs have not shown effectiveness or benefit from combined treatment. The study of combined regimens with SHP2 inhibitors, SOS1 inhibitors, PI3K inhibitors, and CDK4/6 inhibitors is ongoing, with a view to blocking the PI3K/AKT/mTOR C1 signaling pathway [21,22].

Many studies are investigating the role of co-mutations in achieving therapeutic response. It has been established that tumors with co-mutations of KRAS and STK11 and/or KEAP1 have lower levels of PD-L1 expression and con-

отговор към имунотерапия, както и към химиотерапия. Тумори с ко – мутации KRAS – TP53 имат по-високи нива на експресия на PD – L1 и отговарят добре на имунотерапия. KRAS G12D е негативен предиктивен маркер за отговор към имунотерапия. Предстои докладване на резултати от още много клинични изпитвания [23].

В условията на непрекъснато натрупване на знания за туморната биология и стремежа към подобряване на терапевтичните резултати, прилагайки прецизни и персонализирани подходи, става наложително познаването на известните до момента биомаркери, осигуряването на възможности за тяхното тестване и изчерпателно туморно профилиране, както и търсенето и откриването на нови биомаркери, идентифицирането на нови, потенциални таргети и проучването на бъдещи още по-ефективни терапевтични решения в лечението на НДРБД.

sequently a poorer response to immunotherapy, as well as to chemotherapy. Tumors with KRAS-TP53 co-mutations have higher levels of PD-L1 expression and respond well to immunotherapy. KRAS G12D is a negative predictive marker for response to immunotherapy. Results from many more clinical trials are pending [23].

In an environment of continuous knowledge accumulation about tumor biology and the pursuit of improved therapeutic outcomes through precise and personalized approaches, it becomes imperative to understand currently known biomarkers, ensure opportunities for their testing and comprehensive tumor profiling, as well as the search and discovery of new biomarkers, the identification of new potential targets, and the investigation of future, even more effective therapeutic solutions in the treatment of NSCLC.

reviews

NEW TREATMENT OPPORTUNITIES OF KRAS – MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

Книгопис:

References:

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: World Health Organization, 2022. Accessed [Date of access]. <https://gco.iarc.fr/>.
2. S.G. Wu, W.Y. Liao, K.Y. Su, S.L. Yu, Y.L. Huang, C.J. Yu, J. Chih-Hsin Yang, J.Y. Shih, Prognostic characteristics and immunotherapy response of patients with nonsquamous NSCLC with KRAS mutation in East Asian populations: a single-center cohort study in Taiwan, JTO Clin. Res. Rep. 2 (2020) 100140.
3. Kiat Hong Lim a, Ferdinandos Skoulidis b, Keith M. Kerr c, Myung-Joo Ahn d, Joshua R. Kapp e, Fernando A. Soares f d, Yasushi Yatabe – KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing.
4. Huang, Lamei, et al. "Kras Mutation: From Undruggable to Druggable in Cancer." Signal Transduction and Targeted Therapy 6.1 (2021): 386.; 2. Prior, I.A. · Lewis, P.D. · Mattos, C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer Cancer Res. 2012; 72:2457-2467.
5. <https://www.rockefeller.edu/biology/kras-g12c>
6. Hess LM, et al. JTO Clin Res Rep. 2022;3:100336
7. Tan AC, et al. J Clin Oncol. 2022;40:611-625.
8. Pennell NA, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:531-542.
9. Mullard A, et al. Nat Rev Drug Discov. 2019;18:887-891.
10. Hess LM, et al. JTO Clin Res Rep. 2022;3:100336.
11. Thein KZ, et al. JCO Precis Oncol. 2022;6: e2100547.
12. Skoulidis F, et al. Nat Rev Cancer. 2019;19:495-509.
13. Spira A, et al. Lung Cancer. 2021;159:1-9.
14. Nadler E, et al. Presented at: The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 2021; Virtual Congress.
15. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches Reck, M. et al. Annals of Oncology, Volume 32, Issue 9, 1101 – 1110.
16. Garassino MC, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM, et al 364 KRAS mutations in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer: prevalence and relationship with PD-L1 expression, tumor mutation burden and smoking status Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;
17. Tomlins SA, et al. JCO Precis Oncol. 2021;5:1312-1324.
18. Irene Ferrer, Jon Zugazagoitia, Stephan Hertzberg, William John, Luis Paz-Ares, Gerald Schmid-Bindert, KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy, Lung Cancer, Volume 124, 2018, Pages 53-64;
19. Ferdinandos Skoulidis, M.D., Ph.D et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation; June 4, 2021; N Engl J Med 2021;384:2371-2381; VOL. 384 NO. 25
20. Adrianus Johannes et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial de Langen, The Lancet, Volume 401, Issue 10378, 733 – 746
21. Pasi A. Jänne, M.D et al., Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation; Published June 3, 2022; N Engl J Med 2022;387:120-131.
22. Liu, J., Kang, R. & Tang, D. The KRAS-G12C inhibitor: activity and resistance. Cancer Gene Ther 29, 875–878 (2022).
23. Huang, L., Guo, Z., Wang, F. et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. Sig Transduct Target Ther 6, 386 (2021).

Кореспонденция

Доц. д-р Елеонора Димитрова –
Господинова, д.м.
Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ „Света Марина“,
бул. „Христо Смирненски“ 1,
9010 Варна

Correspondence

Assoc. Prof. Eleonora Dimitrova –
Gospodinova, MD, PhD
Clinic of Medical Oncology,
"St. Marina" University Hospital,
1 Hristo Smirnenski Blvd., 9010 Varna

e-mail:

edimitrova_doc@abv.bg

ОТ ПИКСЕЛИ ДО ПРОГНОЗА: РОЛЯТА НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ ЗА ПО-ДОБРИ РЕСПИРАТОРНИ ГРИЖИ

П. Козарев¹, Е. Меков², Р. Петков²

¹ УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕАД

² Катедра по белодробни болести, Медицински факултет,
Медицински университет - София, София

Резюме

Респираторните заболявания представляват значителна тежест за здравето в световен мащаб и изискват точна и навременна диагностика, за да се подобрят резултатите за пациентите и да се намалят разходите за здравеопазване. Образната диагностика е от основно значение за диагностицирането и клиничното поведение при респираторните заболявания. Традиционните методи за визуализация обаче са изправени пред предизвикателства, свързани с диагностичната вариабилност, голямото работно натоварване на специалистите и ограничения в прецизността. Изкуственият интелект (AI) и по-специално алгоритмите за машинно обучение и deep learning, се очертава като трансформиращ инструмент при визуализацията на респираторните заболявания, предлагайки повишена диагностична точност, ефективност и възможности за прогнозиране.

Настоящата статия разглежда приложенията на AI в образната медицина при респираторни заболявания, като подчертава ролята му в диагностиката на заболяванията, характеризирането, стадирането, прогнозирането им, подобряването на изображенията и оптимизиране на работния процес.

Ключови думи: Изкуствен интелект, респираторни заболявания, образна диагностика, deep learning, диагностична точност

FROM PIXELS TO PROGNOSIS: AI'S ROLE IN BETTER RESPIRATORY CARE

P. Kozarev¹, E. Mekov², R. Petkov²

¹ UMHAT "Sveti Ivan Rilski"

² Department of Respiratory Diseases, Medical Faculty,
Medical University - Sofia, Sofia

Abstract

Respiratory diseases pose a significant global health burden, necessitating accurate and timely diagnosis to improve patient outcomes and reduce healthcare costs. Medical imaging is central to diagnosing and managing respiratory conditions. However, traditional imaging methods face challenges related to diagnostic variability, high workloads, and limitations in precision. Artificial intelligence (AI), particularly machine learning and deep learning algorithms, has emerged as a transformative tool in respiratory disease imaging, offering enhanced diagnostic accuracy, efficiency, and predictive capabilities.

This manuscript explores the applications of AI in respiratory disease imaging, highlighting its role in disease detection, characterization, staging, predictive analytics, image enhancement, and workflow optimization.

Keywords: Artificial intelligence, respiratory diseases, medical imaging, deep learning, diagnostic accuracy

Въведение

Респираторните заболявания представляват значим глобален здравен проблем, като допринасят за значителната болестност и смъртност в световен мащаб. Ранното и точно диагностициране на респираторните заболявания е от решаващо значение за ефективното лечение и подобряването на резултатите за пациентите. Закъснялата или неправилна диагноза може да доведе до прогресия на заболяването, увеличаване на разходите за здравеопазване и по-висока смъртност. Например, ранното откриване на белодробен карцином чрез скринингови програми подобрява значимо преживяемостта [1].

Образната медицина е крайъгълен камък в диагностиката и лечението на респираторните заболявания. Съществуват различни образни методи, като всеки от тях предлага свои предимства. Рентгенографиите на гръдния кош се използват широко за първоначален скрининг поради тяхната достъпност и ниска цена. Компютърната томография (КТ) осигурява изображения с висока разделителна способност и е златен стандарт за откриване на белодробни нодули, характеризирани на белодробния карцином и оценка на тежестта на заболяването [2]. Магнитно-резонансната томография (МРТ) и позитронно-емисионната томография (ПЕТ) също се използват, особено за по-точно стадиране на белодробния карцином и функционално изобразяване [3].

Въпреки полезността им, интерпретирането на данните от изображенията представлява сериозно предизвикателство. Рентгенолозите трябва да вземат под внимание променливото качество на изображенията, припокриващите се прояви на заболяванията и огромния обем данни, генерирани от изображенията с висока резолюция. Например разграничаването на бенигнени от малигнени белодробни нодули при компютърна томография може да бъде субективно и с висока вариабилност между оценителите [4]. Освен това нарастващото търсене на специалисти по образна диагностика натоварва системите за здравеопазване, което подчертава необходимостта от инструменти за повишаване на диагностичната точност и ефективност.

Изкуственият интелект (AI), по-специално машинното обучение (ML) и deep learning (DL), се очертава като трансформираща сила в областта на образната диагностика. Приложението на AI за медицински изображения се разраства бързо, което се дължи на напредъка в изчислителната мощ, наличието на големи набори от данни и разработването на сложни алгоритми. Интегрирането на AI в клиничната практика обаче изисква внимателно разглеждане на техническите, етичните и регулаторните фактори, за да се гарантира безопасната му и ефективна употреба.

Introduction

Respiratory diseases represent a significant global health burden, contributing to substantial morbidity and mortality worldwide. Early and accurate diagnosis of respiratory diseases is crucial for effective treatment and improved patient outcomes. Delayed or incorrect diagnoses can lead to disease progression, increased healthcare costs, and higher mortality rates. For instance, early detection of lung cancer through screening programs has been shown to significantly improve survival rates [1].

Medical imaging is a cornerstone in the diagnosis and management of respiratory diseases. Various imaging modalities are employed, each offering unique advantages. Chest X-rays are widely used for initial screening due to their accessibility and low cost. Computed tomography (CT) provides high-resolution images and is the gold standard for detecting lung nodules, characterizing lung cancer, and assessing disease severity [2]. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) are also utilized, particularly for advanced staging of lung cancer and functional imaging [3].

Despite their utility, interpreting imaging data presents significant challenges. Radiologists must navigate variability in image quality, overlapping disease presentations, and the sheer volume of data generated by high-resolution imaging. For example, distinguishing benign from malignant lung nodules on CT scans can be subjective and prone to inter-observer variability [4]. Additionally, the increasing demand for imaging services has placed a strain on healthcare systems, highlighting the need for tools to enhance diagnostic accuracy and efficiency.

Artificial intelligence (AI), particularly machine learning (ML) and deep learning (DL), has emerged as a transformative force in medical imaging. The application of AI in medical imaging has grown rapidly, driven by advancements in computational power, the availability of large datasets, and the development of sophisticated algorithms. However, the integration of AI into clinical practice requires careful consideration of technical, ethical, and regulatory factors to ensure its safe and effective use.

Настоящата статия разглежда приложенията на AI в образната медицина при респираторни заболявания, като подчертава ролята му в диагностиката на заболяванията, характеризирането, стадирането, прогнозирането им, подобряването на изображенията и оптимизиране на работния процес.

Приложения на изкуствения интелект в образната медицина при респираторни заболявания

Диагностика

AI демонстрира забележителни възможности при установяването и диагностицирането на респираторни заболявания, като предлага значителни подобрения в точността, ефективността и възможността за ранни интервенции. Едно от най-значимите приложения на AI е в откриването на белодробни нодули, тумори и белодробен карцином в ранен стадий. Белодробният карцином, който е водеща причина за свързаните с карцином смъртни случаи в световен мащаб, често се представя като малки нодули при образни изследвания, които могат да бъдат предизвикателство за точно откриване и характеризиране. Алгоритмите с изкуствен интелект, особено тези, които се основават на DL, показват изключителна ефективност при идентифицирането на белодробни нодули при компютърна томография. Ardila et al. разработват модел на DL, който превъзхожда шестима рентгенолози при откриването на злокачествени белодробни нодули, като постига намаляване на фалшиво положителните резултати с 11% и на фалшиво отрицателните с 5% [5]. Такива инструменти могат да подпомогнат рентгенолозите в програмите за ранен скрининг на белодробен карцином, като потенциално подобряват преживяемостта чрез навременна диагностика. Една от наличните в търговската мрежа системи за компютърно-асистирана диагностика (CAD) – Veye Lung Nodules подобрява чувствителността за откриване на нодули от 71,9% на 80,3% с минимално увеличение на процента на фалшиво положителните съобщения [6].

AI е широко прилаган и при автоматизираната диагностика на инфекциозни респираторни заболявания като пневмония, туберкулоза и COVID-19. Rajpurkar et al. създават CheXNet – DL алгоритъм, който превъзхожда рентгенолозите при диагностицирането на пневмония от рентгенографии на гръдния кош [7]. По подобен начин AI е използван за откриване на значими торакални заболявания, включително белодробни злокачествени новообразувания, активна туберкулоза, пневмония и пневмоторакс от рентгенографии на гръден кош [8]. По отношение на чувствителността и специфичността резултатите за откриване на туберкулозна инфекция при

This manuscript explores the applications of AI in respiratory disease imaging, highlighting its role in disease detection, characterization, staging, predictive analytics, image enhancement, and workflow optimization.

Applications of AI in respiratory disease imaging

Diagnosis

AI has demonstrated remarkable capabilities in the detection and diagnosis of respiratory diseases, offering significant improvements in accuracy, efficiency, and early intervention. One of the most prominent applications of AI is in the detection of lung nodules, tumors, and early-stage lung cancer. Lung cancer, the leading cause of cancer-related deaths worldwide, often presents as small nodules on imaging studies, which can be challenging to detect and characterize accurately. AI algorithms, particularly those based on DL, have shown exceptional performance in identifying lung nodules on CT scans. Ardila et al. developed a DL model that outperformed six radiologists in detecting malignant lung nodules, achieving a reduction in false positives with 11% and false negatives with 5% [5]. Such tools can assist radiologists in early lung cancer screening programs, potentially improving survival rates through timely diagnosis. One of the commercially available computer-assisted diagnosis systems (CAD) – Veye Lung Nodules improves the sensitivity of detecting nodules from 71.9% to 80.3% with a minimal increase in false positive reporting rate [6].

AI has also been widely applied to the automated diagnosis of infectious respiratory diseases such as pneumonia, tuberculosis, and COVID-19. Rajpurkar et al. created CheXNet, a DL algorithm that outperformed radiologists in diagnosing pneumonia from chest X-rays [7]. Similarly, AI has been employed to detect major thoracic diseases including pulmonary malignant neoplasm, active tuberculosis, pneumonia, and pneumothorax in chest radiographs [8]. In terms of sensitivity and specificity, results vary greatly between companies in detecting tuberculosis infection. Currently, the best performing products are Lunit, Nexus, JF CXR-2, and qXR, with sensitivity >90% [9].

reviews

FROM PIXELS TO PROGNOSIS: AI'S ROLE IN BETTER RESPIRATORY CARE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

различните компании варираат значително. Понастоящем най-добре представящите се продукти са Lunit, Nexus, JF CXR-2 и qXR, с чувствителност >90% [9].

COVID-19 пандемията допълнително ускорява внедряването на изкуствения интелект в образната диагностика на респираторни заболявания. Бързо са разработени AI модели за откриване на аномалии, свързани с COVID-19, като матово стъкло и консолидации, на рентгенографиите и компютърните томографии на гръдния кош. Тези инструменти не само спомагат за бързия триаж на пациенти, но и за намаляване на работното натоварване на здравните специалисти по време на пандемията. Li et al. разработват DL модел, който постига висока чувствителност (90%) и специфичност (96%) при разграничаване на COVID-19 от други видове пневмония при компютърна томография [10]. Bai et al. демонстрират, че DL модел може да подобри работата на рентгенолозите при разграничаване на COVID-19 от не-COVID-19 пневмония при КТ на гръден кош, като постига точност от 87%, чувствителност от 89% и специфичност от 86% с AUC от 0,90 [11].

Проучване оценява ефективността на одобрения от FDA инструмент за изкуствен интелект CINA-iPE при откриване на случайна белодробна емболия (iPE) при рутинни компютърни томографии на пациенти с карцином. Анализирайки 3 047 скенера, AI демонстрира висока чувствителност (97,3%) и специфичност (97,74%), идентифицирайки почти всички клинично значими iPE, като по този начин улеснява по-бързото поставяне на диагнозата и намалява забавянето на лечението [12].

Характеризиране на заболяването, определяне на стадия и прогностичен анализ

AI показва значителни перспективи за количествено определяне на тежестта на хронични респираторни заболявания като ХОББ и белодробна фиброза. Традиционните методи за количествено определяне на тежестта на заболяването разчитат на ръчни или полу-автоматични измервания, които могат да отнемат много време и да са обект на вариабилност между оценителите. Подходите, базирани на изкуствен интелект, обаче могат да автоматизират тези процеси с висока точност и последователност. Проучване на Humphries et al. показва, че количествените показатели на КТ, комбинирани с AI алгоритми, могат да прогнозираят форсирания витален капацитет и дифузионния капацитет за въглероден оксид при IPF с висока точност [13].

Разработени са DL модели за анализ на СТ на гръдния кош и за количествена оценка на емфизема и дебелината на стената на дихателните пътища при пациенти с ХОББ. Проучване

The COVID-19 pandemic further accelerated the adoption of AI in respiratory disease imaging. AI models were rapidly developed to detect COVID-19-related abnormalities, such as ground-glass opacities and consolidations, on chest X-rays and CT scans. These tools not only aided in the rapid triage of patients but also helped reduce the workload of healthcare professionals during the pandemic. Li et al. developed a DL model that achieved high sensitivity (90%) and specificity (96%) in differentiating COVID-19 from other types of pneumonia on CT scans [10]. Bai et al. demonstrated that a DL model could improve radiologists' performance in distinguishing coronavirus disease 2019 pneumonia from non-coronavirus disease 2019 pneumonia at chest CT, achieving an accuracy of 87%, a sensitivity of 89%, and a specificity of 86% with AUC of 0.90 [11].

A study evaluated the effectiveness of the FDA-cleared AI tool CINA-iPE in detecting incidental pulmonary embolism (iPE) on routine CT scans of cancer patients. Analyzing 3,047 scans, the AI demonstrated high sensitivity (97.3%) and specificity (97.74%), identifying nearly all clinically significant iPEs, thereby facilitating faster diagnoses and reducing treatment delays [12].

Disease characterization, staging and predictive analytics

AI has shown significant promise in quantifying the severity of chronic respiratory diseases like COPD and pulmonary fibrosis. Traditional methods of quantifying disease severity rely on manual or semi-automated measurements, which can be time-consuming and subject to inter-observer variability. AI-based approaches, however, can automate these processes with high accuracy and consistency. A study by Humphries et al. showed that quantitative CT metrics, combined with AI algorithms, could predict forced vital capacity and diffusing capacity for carbon monoxide in IPF with high accuracy [13].

DL models have been developed to analyze chest CT scans and quantify emphysema and airway wall thickness in COPD patients. A study by Gonzalez et al. demonstrated that AI algo-

на Gonzalez et al. демонстрира, че алгоритмите с AI могат точно да сегментират и количествено да определят емфизема, осигурявайки обективни измерители за тежестта на заболяването, които корелират с клиничните резултати, като например екзацербациите [14]. По подобен начин AI е приложен за оценка на белодробната фиброза, където може автоматично да открива и количествено да определя фиброзни модели на компютърна томография с висока разделителна способност (HRCT) [15]. Тази способност е особено полезна за наблюдение на прогресията на заболяването и оценка на терапевтичния отговор.

AI може да играе решаваща роля при определянето на стадия на белодробния карцином. Точното определяне на стадия е от съществено значение за избора на подходящи терапии, като оперативно лечение, лъчетерапия или химиотерапия. Алгоритмите на AI могат да анализират данни от изображения, като например компютърна томография, PET и MRI, за да определят характеристиките на тумора, да оценят ангажирането на лимфните възли и да открият далечни метастази. Ma et al. демонстрират, че система, базирана на AI, постига обещаваща ефективност от AUC 0,869 при прогнозиране на разпространението през въздушните пространства (STAS) при аденокарцином на белия дроб в I клиничен стадий, като по този начин предлага информация за насочване на хирургичната стратегия и улеснява планирането на адювантната терапия [16]. Освен това изкуственият интелект се използва за интегриране на данните от изображенията с клинична и геномна информация за прогнозиране на резултатите от лечението и персонализиране на терапията. Например AI моделите могат да идентифицират радиомични характеристики (количествени биомаркери на изображенията), които корелират с агресивността на тумора и отговора към специфични лечения [17]. По подобен начин са разработени AI модели за прогнозиране на ефикасността на имунотерапията чрез анализиране на туморните характеристики [18]. Те достигат значима ефективност при лезиите на NSCLC (до 0,83 AUC, $P < 0,001$). Комбинирайки тези прогнози за цялата лезия на ниво пациент, отговорът към имунотерапия може да бъде прогнозиран с AUC до 0,76 ($P < 0,001$), което води до разлика в едногодишната преживяемост от 24% ($P = 0,02$).

AI също така подпомага планирането на лечението, като дава възможност за прецизно очертаване на границите на тумора и критичните структури при лъчетерапия [19]. При медиана от 20 min за ръчно контуриране, общата медиана на спестеното време е 7,8 min при използване на контуриране, базирано на атлас, и 10 min за контуриране, базирано на deep learning. Тази възможност осигуря-

рhythms could accurately segment and quantify emphysema, providing objective measures of disease severity that correlate with clinical outcomes such as exacerbations [14]. Similarly, AI has been applied to assess pulmonary fibrosis, where it can automatically detect and quantify fibrotic patterns on high-resolution CT (HRCT) scans [15]. This capability is particularly useful for monitoring disease progression and evaluating treatment response.

AI could play a critical role in the staging of lung cancer. Accurate staging is essential for selecting appropriate therapies, such as surgery, radiation, or chemotherapy. AI algorithms can analyze imaging data, such as CT, PET, and MRI, to identify tumor characteristics, assess lymph node involvement, and detect distant metastases. Ma et al. demonstrated that an AI-based system achieved a promising performance of AUC 0.869 in predicting spread through air spaces (STAS) in clinical stage I lung adenocarcinoma, thereby offering information in directing surgical strategy and facilitating adjuvant therapeutic scheduling [16]. Additionally, AI has been used to integrate imaging data with clinical and genomic information to predict treatment outcomes and personalize therapy. For instance, AI models can identify radiomic features (quantitative imaging biomarkers) that correlate with tumor aggressiveness and response to specific treatments [17]. Similarly, AI models have been developed to predict the efficacy of immunotherapy by analyzing tumor characteristics [18]. They reached significant performance on NSCLC lesions (up to 0.83 AUC, $P < 0.001$). Combining these lesion-wide predictions on a patient level, immunotherapy response could be predicted with an AUC of up to 0.76 ($P < 0.001$), resulting in a 1-year survival difference of 24% ($P = 0.02$).

AI also supports treatment planning by enabling precise delineation of tumor boundaries and critical structures in radiation therapy [19]. With a median time of 20 min for manual contouring, the total median time saved is 7.8 min when using atlas-based contouring and 10 min for deep learning contouring. This capability ensures optimal targeting of tumors while minimizing damage to surrounding healthy tissue.

reviews

FROM PIXELS TO PROGNOSIS: AI'S ROLE IN BETTER RESPIRATORY CARE

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

ва оптимално таргетиране на туморите, като същевременно свежда до минимум увреждането на околната здрава тъкан.

Подобряване на изображенията и реконструкция

Медицинските изображения, като например рентгенографиите на гръдния кош и компютърната томография, често са съпроводени от шум, артефакти и ниска разделителна способност, което може да попречи на точната интерпретация. Разработени са алгоритми с изкуствен интелект, особено такива, базирани на DL, за подобряване на качеството на изображенията чрез намаляване на шума и подобряване на яснотата. Тези алгоритми могат да се научат да правят разлика между сигнал и шум, като реконструират висококачествени изображения от неоптимални данни.

DL моделите могат да се прилагат за премахване на шум от рентгенографии на гръдния кош, като подобряват видимостта на фини аномалии, като например белодробни нодули или ранни признаци на пневмония. Chen et al. демонстрират, че алгоритъм за премахване на шум, базиран на DL, може значимо да подобри качеството на рентгенографиите на гръдния кош с ниска доза, като същевременно запази диагностичната точност [20].

По подобен начин AI се използва за намаляване на шума при компютърна томография, особено при нискодозови протоколи, където нивата на шум са присъщо по-високи. Като подобряват качеството на изображението, тези алгоритми дават възможност на рентгенолозите да поставят по-уверени диагнози, като същевременно свеждат до минимум риска от погрешна интерпретация [21]. Радиационното облъчване е сериозен проблем при медицинските изображения, особено при пациенти, които се нуждаят от повтарящи се компютърни томографии, като например тези с хронични респираторни заболявания или белодробен карцином. За намаляване на лъчевата експозиция са разработени протоколи за компютърна томография с ниски дози (LDCT), но те често водят до по-шумни изображения с намалено диагностично качество. Изкуственият интелект е мощен инструмент за реконструкция на висококачествени изображения от данни от нискодозова компютърна томография. Алгоритмите за реконструкция, базирани на DL, показват забележителен успех в тази област. Тези алгоритми могат да бъдат обучени да съпоставят изображенията от нискодозова компютърна томография с техните високодозови аналози, като ефективно "запълват" липсващите детайли и намаляват шума. Kang et al. демонстрират, че DL модел може да реконструира висококачествени CT изображения от данни с ниски дози, постигайки диагностична ефективност,

Image enhancement and reconstruction

Medical images, such as chest X-rays and CT scans, are often affected by noise, artifacts, and low resolution, which can hinder accurate interpretation. AI algorithms, particularly those based on DL, have been developed to enhance image quality by reducing noise and improving clarity. These algorithms can learn to distinguish between signal and noise, reconstructing high-quality images from suboptimal data.

DL models have been applied to denoise chest X-rays, enhancing the visibility of subtle abnormalities such as lung nodules or early signs of pneumonia. Chen et al. demonstrated that a DL-based denoising algorithm could significantly improve the quality of low-dose chest X-rays while preserving diagnostic accuracy [20].

Similarly, AI has been used to reduce noise in CT scans, particularly in low-dose imaging protocols, where noise levels are inherently higher. By enhancing image quality, these algorithms enable radiologists to make more confident diagnoses while minimizing the risk of misinterpretation [21]. Radiation exposure is a significant concern in medical imaging, particularly for patients requiring repeated CT scans, such as those with chronic respiratory diseases or lung cancer. Low-dose CT (LDCT) protocols have been developed to reduce radiation exposure, but they often result in noisier images with reduced diagnostic quality. AI has emerged as a powerful tool for reconstructing high-quality images from low-dose CT data. DL-based reconstruction algorithms have shown remarkable success in this area. These algorithms can learn to map low-dose CT images to their high-dose counterparts, effectively "filling in" missing details and reducing noise. Kang et al. demonstrated that a DL model could reconstruct high-quality CT images from low-dose data, achieving diagnostic performance comparable to standard-dose CT while significantly reducing radiation exposure [22].

сравнима с тази на СТ със стандартни дози, като същевременно значимо намалява радиационната експозиция [22].

Инструменти като PIXELSHINE намаляват шума на нискодозовите КТ, като осигуряват висококачествени изображения на цената на ниско облъчване на пациентите, подходящи за скринингови програми [23].

Техниките за реконструкция, управлявани от изкуствен интелект, също се справят с предизвикателства като двигателни артефакти и непълни данни. Например алгоритмите с изкуствен интелект могат да коригират дихателните движения при КТ на гръден кош, като подобряват яснотата на изображението и намаляват необходимостта от повторни сканирания. Освен това AI се използва за реконструиране на изображения от по-малко детайлни или недостатъчно представени данни, например при ултранискодозови КТ или ЯМР, което допълнително разширява възможностите за безопасно и ефективно изобразяване [24].

Оптимизация на работния процес

Нарастващата необходимост от разчитане на медицински изображения, съчетано с недостига на рентгенолози в световен мащаб, оказва огромен натиск върху системите за здравеопазване. Инструментите за оптимизиране на работния процес, управлявани от изкуствен интелект, се справят с това предизвикателство, като рационализират процесите и намаляват работното натоварване на рентгенолозите. Чрез автоматизиране на рутинните задачи AI позволява на рентгенолозите да се съсредоточат върху сложните случаи и грижите за пациентите, като подобрява цялостната ефективност.

AI играе решаваща роля в автоматизацията на генерирането на доклади - задача, която традиционно изисква значително време и усилия. Алгоритмите за обработка на естествен език (NLP) могат да анализират резултатите от изображенията и да генерират структурирани, стандартизирани доклади, като намаляват тежестта върху рентгенолозите. Разработени са системи с изкуствен интелект за автоматично генериране на рентгенологични доклади за рентгенографии на гръден кош, включващи ключови резултати и препоръки. Тези системи не само спестяват време, но и подобряват съгласуваността на докладите и намаляват риска от грешки [25].

AI може да триажира образните изследвания въз основа на спешността, като маркира случаите с критични находки за незабавен преглед. Тази възможност е особено ценна в условията на спешност, където навременната диагноза е от съществено значение. Проучване на Prevedello et al. демонстрира, че система за сортиране, базирана на AI, може да приоритизира критичните находки при компютърна томография, намалявайки времето за поста-

Tools like PIXELSHINE reduce noise in low-dose CT scans, providing high-quality images at the cost of low patient radiation exposure, suitable for screening programs [23].

AI-driven reconstruction techniques also address challenges such as motion artifacts and incomplete data. For example, AI algorithms can correct for respiratory motion in chest CT scans, improving image clarity and reducing the need for repeat scans. Additionally, AI has been used to reconstruct images from sparse or under-sampled data, such as in ultra-low-dose CT or MRI, further expanding the possibilities for safe and effective imaging [24].

Workflow Optimization

The increasing demand for imaging services, coupled with a global shortage of radiologists, has placed immense pressure on healthcare systems. AI-driven workflow optimization tools address this challenge by streamlining processes and reducing radiologist workload. By automating routine tasks, AI allows radiologists to focus on complex cases and patient care, improving overall efficiency.

AI plays a crucial role in automating report generation, a task that traditionally requires significant time and effort. Natural language processing (NLP) algorithms can analyze imaging findings and generate structured, standardized reports, reducing the burden on radiologists. AI systems have been developed to automatically generate radiology reports for chest X-rays, incorporating key findings and recommendations. These systems not only save time but also improve report consistency and reduce the risk of errors [25].

AI can triage imaging studies based on urgency, flagging cases with critical findings for immediate review. This capability is particularly valuable in emergency settings, where timely diagnosis is essential. A study by Prevedello et al. demonstrated that an AI-based triage system could prioritize critical findings on CT, reducing the time to diagnosis and improving patient outcomes [26].

вяне на диагноза и подобрявайки резултатите за пациентите [26].

AI също така повишава ефективността, като се интегрира безпроблемно в съществуващите работни потоци. Например инструментите на AI могат да бъдат вградени в системите за архивиране на образи и комуникация (PACS), което позволява на рентгенолозите да имат достъп до генерирани от AI доклади директно в рамките на работния процес. Тази интеграция свежда до минимум неудобството и гарантира, че AI допълва, а не замества експертния опит на рентгенолога [27].

Предизвикателства и ограничения

Въпреки че AI може да доведе до огромни промени в образната диагностика на респираторните заболявания, широкото му приложение е свързано с няколко предизвикателства и ограничения. Тези пречки обхващат технически, етични, регулаторни и практически области и преодоляването им е от решаващо значение за реализирането на пълния потенциал на AI в клиничната практика.

Разработването на надеждни AI модели разчита до голяма степен на големи, висококачествени и добре анотирани набори от данни. Такива набори от данни обаче често са в недостиг в областта на образната медицина поради сложността и разходите за събирането и анотирането им. Анотирането на медицински изображения изисква експертни познания от рентгенолози, което отнема време и е трудоемко. Например създаването на набор от данни за откриване на белодробни нодули при компютърна томография включва прецизно маркиране на нодулите, които могат да варират значително по размер, форма и външен вид [4]. Липсата на стандартизирани протоколи за анотиране е допълнително затруднение, което води до несъответствия в наборите от данни.

“Претрениране” (overfitting) се получава, когато AI моделът се представя добре върху данните за обучение, но не успява да обобщи нови, непознати данни. Този проблем е особено актуален в медицинските изображения, където наборите от данни често са малки и разнородни. Друг проблем е устойчивостта, тъй като моделите с изкуствен интелект могат да бъдат чувствителни към вариации в качеството на изображението, параметрите на придобиване и артефактите. Например модел, обучен на компютърна томография с висока резолюция, може да има проблеми с нискодозови изображения или с шум. Осигуряването на устойчивост и възможност за генерализиране на моделите с изкуствен интелект е от съществено значение за надеждното им внедряване в клиничната практика [28]. Освен това недостатъчно представените популации, като например тези с редки заболява-

AI also enhances efficiency by integrating seamlessly into existing workflows. For instance, AI tools can be embedded into picture archiving and communication systems (PACS), allowing radiologists to access AI-generated insights directly within their workflow. This integration minimizes disruption and ensures that AI complements, rather than replaces, the radiologist's expertise [27].

Challenges and Limitations

While AI holds immense promise for transforming respiratory disease imaging, its widespread adoption faces several challenges and limitations. These hurdles span technical, ethical, regulatory, and practical domains, and addressing them is critical to realizing the full potential of AI in clinical practice.

The development of robust AI models relies heavily on large, high-quality, and well-annotated datasets. However, such datasets are often scarce in medical imaging due to the complexity and cost of data collection and annotation. Annotating medical images requires expertise from radiologists, which is time-consuming and labor-intensive. For example, creating a dataset for lung nodule detection on CT scans involves precise labeling of nodules, which can vary significantly in size, shape, and appearance [4]. The lack of standardized annotation protocols further exacerbates this challenge, leading to inconsistencies across datasets.

Overfitting occurs when an AI model performs well on training data but fails to generalize to new, unseen data. This issue is particularly relevant in medical imaging, where datasets are often small and heterogeneous. Robustness is another concern, as AI models may be sensitive to variations in image quality, acquisition parameters, and artifacts. For example, a model trained on high-resolution CT scans may struggle with low-dose or noisy images. Ensuring the robustness and generalizability of AI models is essential for their reliable deployment in clinical practice [28]. Additionally, underrepresented populations, such as those with rare diseases or specific genetic backgrounds, may not be adequately represented in training datasets, leading to biased or suboptimal performance.

ния или специфичен генетичен произход, може да не са адекватно представени в наборите от данни за обучение, което да доведе до необективни или неоптимални резултати.

Едно от най-значимите технически предизвикателства в областта на AI е "черната кутия" на много модели за deep learning. Макар че тези модели могат да постигнат висока точност, техните процеси на вземане на решения често са непрозрачни, което затруднява клиницистите да разберат и да се доверят на резултатите. Обяснимостта е особено важна в областта на медицинските изображения, където клиницистите трябва да обосноват диагностичните и терапевтичните си решения. Усилията за разработване на обясними AI модели, като карти на вниманието и визуализации, продължават, но остават област на активни изследвания [29].

Употребата на изкуствен интелект за медицински изображения поражда значителни етични опасения, особено по отношение на неприкосновеността на личния живот на пациентите и сигурността на данните. Обучението на AI модели изисква достъп до големи количества данни за пациенти, които често включват чувствителна информация. Осигуряването на съответствие с разпоредбите за защита на данните, като например Общия регламент за защита на данните (GDPR) и Закона за преносимост и отчетност на здравното осигуряване (HIPAA), е от решаващо значение. За да се отговори на тези опасения, се проучват техники като обединено обучение, което позволява моделите да се обучават в децентрализирани набори от данни, без да се споделят първичните данни [30].

Регулаторната среда за AI в здравеопазването все още се развива и получаването на одобрение за медицински изделия, базирани на AI, може да бъде предизвикателство. Регулаторните агенции, като например Американската администрация по храните и лекарствата (FDA), изискват стриктно валидиране на инструментите на AI, за да се гарантира тяхната безопасност и ефикасност. Този процес включва доказване на ефективността в различни набори от данни и клинични условия, което може да отнеме много ресурси. Освен това динамичният характер на моделите на AI, които могат да се актуализират често, поставя нови регулаторни предизвикателства [31].

Въпреки потенциалните ползи от изкуствения интелект, съпротивата на здравните специалисти срещу приемането му остава значителна пречка. Рентгенолозите и други лекари могат да бъдат скептично настроени към AI инструментите, особено ако ги възприемат като заплаха за техния опит или автономност. Изграждането на доверие в AI изисква да се демонстрира неговата стойност чрез

One of the most significant technical challenges in AI is the "black box" nature of many deep learning models. While these models can achieve high accuracy, their decision-making processes are often opaque, making it difficult for clinicians to understand and trust their outputs. Explainability is particularly important in medical imaging, where clinicians need to justify diagnostic and treatment decisions. Efforts to develop interpretable AI models, such as attention maps and saliency visualizations, are ongoing but remain an area of active research [29].

The use of AI in medical imaging raises significant ethical concerns, particularly regarding patient privacy and data security. Training AI models requires access to large amounts of patient data, which often includes sensitive information. Ensuring compliance with data protection regulations, such as the General Data Protection Regulation (GDPR) and the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), is critical. Techniques such as federated learning, which allows models to be trained across decentralized datasets without sharing raw data, are being explored to address these concerns [30].

The regulatory landscape for AI in healthcare is still evolving, and obtaining approval for AI-based medical devices can be challenging. Regulatory agencies, such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA), require rigorous validation of AI tools to ensure their safety and efficacy. This process involves demonstrating performance across diverse datasets and clinical settings, which can be resource-intensive. Additionally, the dynamic nature of AI models, which may be updated frequently, poses unique regulatory challenges [31].

Despite the potential benefits of AI, resistance to adoption among healthcare professionals remains a significant barrier. Radiologists and other clinicians may be skeptical of AI tools, particularly if they perceive them as a threat to their expertise or autonomy. Building trust in AI requires demonstrating its value through rigorous validation, transparent communication, and user-friendly interfaces. Education and training

стриктно валидиране, прозрачна комуникация и удобни за ползване интерфейси. Образованието и обучението също са от съществено значение, за да се помогне на клиницистите да разберат и ефективно да използват AI инструментите [32].

За да може AI да бъде широко приет, той трябва да се интегрира безпроблемно в съществуващите клинични работни процеси. Това изисква съвместимост с PACS, електронни здравни досиета (EHR) и друга ИТ инфраструктура в здравеопазването. Разработването на оперативно съвместими и лесни за използване решения за AI е от решаващо значение за гарантиране на успешното им внедряване в реални клинични условия [27].

Заклучение

Интегрирането на изкуствения интелект в образната диагностика при респираторните заболявания представлява трансформиращ напредък с потенциал за значимо подобряване на диагностичната точност, ефективност и резултати за пациентите. Приложенията на AI обхващат целия спектър на респираторните грижи – от ранното откриване на заболяването и прецизното му характеризиране до прогностичния анализ и оптимизацията на работния процес.

are also essential to help clinicians understand and effectively use AI tools [32].

For AI to be widely adopted, it must integrate seamlessly into existing clinical workflows. This requires compatibility with PACS, electronic health records (EHRs), and other healthcare IT infrastructure. Developing interoperable and user-friendly AI solutions is critical to ensuring their successful deployment in real-world clinical settings [27].

Conclusion

The integration of AI into respiratory disease imaging represents a transformative advancement with the potential to significantly enhance diagnostic accuracy, efficiency, and patient outcomes. AI applications span the full spectrum of respiratory care, from early disease detection and precise characterization to predictive analytics and workflow optimization.

1. National Lung Screening Trial Research Team. (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 395-409.

2. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, et al. (2015). CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*, 277(1), 192-205.

3. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. (2017). Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1), 228-43.

4. Armato SG, McLennan G, Bidaut L, et al. (2011). The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): A Completed Reference Database of Lung Nodules on CT Scans. *Medical Physics*, 38(2), 915-31.

5. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. (2019). End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography. *Nature Medicine*, 25(6), 954-61.

6. Murchison JT, Ritchie G, Senyszak D, et al. (2022). Validation of a deep learning computer aided system for CT based lung nodule detection, classification, and growth rate estimation in a routine clinical population. *PLoS One*, 17(5), e0266799.

7. Rajpurkar P, Irvin J, Zhu K, et al. (2017). CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning. *arXiv preprint arXiv:1711.05225*.

8. Hwang E J, Park S, Jin KN, et al. (2019). Development and Validation of a Deep Learning-Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs. *JAMA Network Open*, 2(3), e191095.

9. Qin ZZ, Van der Walt M, Moyo S, et al. (2024). Computer-aided detection of tuberculosis from chest radiographs in a tuberculosis prevalence survey in South Africa: external validation and modelled impacts of commercially available artificial intelligence software. *Lancet Digit Health*, 6(9), e605-e613.

10. Li L, Qin L, Xu Z, et al. (2020). Artificial Intelligence Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT. *Radiology*, 296(2), E65-E71.

11. Bai HX, Wang R, Xiong Z, et al. (2020). Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology*, 296(3), E156-E165.

12. Ammari S, Camez AO, Ayobi A, et al. (2024). Contribution of an Artificial Intelligence Tool in the Detection of Incidental Pulmonary Embolism on Oncology Assessment Scans. *Life (Basel)*, 14(11), 1347.

13. Humphries SM, Yagihashi K, Huckleberry J, et al. (2017). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Data-Driven Textural Analysis of Extent of Fibrosis at Baseline and 15-Month Follow-up. *Radiology*, 285(1), 270-8.

14. Gonzalez G, Ash SY, Vegas-Sanchez-Ferrero G, et al. (2018). Disease Staging and Prognosis in Smokers Using Deep Learning in Chest Computed Tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(2), 193-203.

15. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. (2018). Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*, 6(11), 837-45.

16. Ma X, He W, Chen C, et al. (2025). A CT-based deep learning model for preoperative prediction of spread through air spaces in clinical stage I lung adenocarcinoma. *Front Oncol*, 14, 1482965.

17. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. (2014). Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nature Communications*, 5, 4006.

18. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, et al. (2019). Predicting Response to Cancer Immunotherapy Using Noninvasive Radiomic Biomarkers. *Annals of Oncology*, 30(6), 998-1004.

19. Lustberg T, van Soest J, Gooding M, et al. (2018). Clinical Evaluation of Atlas and Deep Learning Based Automatic Contouring for Lung Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 126(2), 312-7.

20. Chen H, Zhang Y, Kalra MK, et al. (2017). Low-Dose CT with a Residual Encoder-Decoder Convolutional Neural Network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(12), 2524-35.

21. Yang Q, Yan P, Zhang Y, et al. (2018). Low-Dose CT Image Denoising Using a Generative Adversarial Network with Wasserstein Distance and Perceptual Loss. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 37(6), 1348-57.

22. Kang E, Min J, Ye JC. (2017). A Deep Convolutional Neural Network Using Directional Wavelets for Low-Dose X-Ray CT Reconstruction. *Medical Physics*, 44(10), e360-e375.

23. <https://www.algomedica.com/low-radiation-ct-scans-algomedica>

24. Hammernik K, Klatzer T, Kobler E, et al. (2018). Learning a Variational Network for Reconstruction of Accelerated MRI Data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(6), 3055-71.

25. Langlotz CP, Allen B, Erickson BJ, et al. (2019). A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop. *Radiology*, 291(3), 781-91.

26. Prevedello LM, Erdal BS, Ryu JL, et al. (2017). Automated Critical Test Findings Identification and Online Notification System Using Artificial Intelligence in Imaging. *Radiology*, 285(3), 923-31.

27. Kohli M, Prevedello LM, Filice RW, Geis JR. (2017). Implementing Machine Learning in Radiology Practice and Research. *American Journal of Roentgenology*, 208(4), 754-60.

28. Finlayson SG, Subbaswamy A, Singh K, et al. (2021). The Clinician and Dataset Shift in Artificial Intelligence. *New England Journal of Medicine*, 385(3), 283-6.

29. Samek W, Wiegand T, Müller KR. (2017). Explainable Artificial Intelligence: Understanding, Visualizing and Interpreting Deep Learning Models. *arXiv preprint arXiv:1708.08296*.

30. Rieke N, Hancox J, Li W, et al. (2020). The Future of Digital Health with Federated Learning. *NPJ Digital Medicine*, 3, 119.

31. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>

32. Pesapane F, Volonte C, Codari M, Sardanelli F. (2018). Artificial Intelligence as a Medical Device in Radiology: Ethical and Regulatory Issues in Europe and the United States. *Insights into Imaging*, 9(5), 745-53.

Кореспонденция

Доц. д-р Евгени Меков, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, 1431
София

Correspondence

Assoc. Prof. Evgeni Mekov, MD, PhD
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd, 1431
Sofia, Bulgaria

e-mail:

evgeni.mekov@gmail.com

СЛУЧАЙ НА ИНТРАЛОБАРНА БЕЛОДРОБНА СЕКВЕСТРАЦИЯ, ИМИТИРАЩА ПЛЕВРАЛЕН ЕМПИЕМ

А. Семков

Отделение по гръдна хирургия, УМБАЛ "Свети Иван Рилски"
Медицински университет София, София, България

Резюме

Белодробната секвестрация е рядко вродено заболяване, което се изразява в малформация на белодробната тъкан с образуване на сегмент без връзка с бронхиалното дърво.

Най-честите клинични прояви са рецидивираща респираторна инфекция, хемоптиза и болка в гърдите.

Случаят е на 35-годишна пациентка с гръдна болка, температура и гнойна експекторация.

Първичната диагноза при компютърна томография и ултразвук на гръдния кош е „плеврален емпием“, потвърден чрез плеврална пункция и аспирация на гной.

Извърши се оперативно лечение чрез дясна задностранична торакотомия, като при интраоперативната експлорация беше открит аберантен съд, произлизащ от десцендентната аорта. Въз основа на тази находка се прие диагнозата белодробна секвестрация.

Ключови думи: белодробна секвестрация, аберантен съд, лобектомия

A CASE OF INTRALOBAR PULMONARY SEQUESTRATION MIMICKING PLEURAL EMPYEMA

A. Semkov

Thoracic Surgery Department, UMHAT "St. Ivan Rilski"
Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria

Abstract

Pulmonary sequestration is a rare congenital condition characterized by a malformation of lung tissue forming a segment that lacks communication with the bronchial tree.

The most common clinical manifestations include recurrent respiratory infections, hemoptysis, and chest pain. We present the case of a 35-year-old female patient admitted with complaints of chest pain, fever, and purulent sputum. The initial diagnosis, based on computed tomography and chest ultrasound, was pleural empyema, confirmed by pleural puncture and aspiration of purulent content.

Emergency surgical treatment was performed via a right posterolateral thoracotomy. Intraoperative exploration revealed an aberrant blood vessel originating from the descending aorta. Based on this finding, a definitive diagnosis of pulmonary sequestration was established. A lobectomy was performed.

Keywords: pulmonary sequestration, aberrant vessel, lobectomy

Въведение

Белодробната секвестрация е вродена аномалия, представляваща сегмент белодробна тъкан, която няма връзка с бронхиалното дърво или белодробните артерии. Това е резултат от бронхопулмонална малформация.

Белодробната секвестрация се разделя на два вида в зависимост от плевралното покритие. Екстралобарните белодробни секвестрации са белодробни паренхимни маси с плеврално покритие и пълно анатомично отделяне от нормалния белодробен паренхим.

За разлика от тях, интралобарните са разположени във вътрешността на нормалната белодробна тъкан.

Вродените малформации на дихателните пътища са редки състояния с честота от 1 на 8300 до 35 000 и 0,15%-6,4% от тях са именно белодробни секвестрации [1]. Типичната клинична изява се състои в рецидивирани пневмонии, болки в гърдите и хемоптиза.

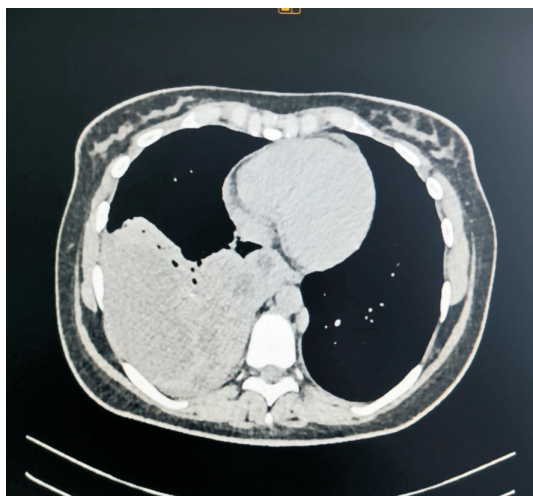
Клиничен случай

Представяме случай на 35-годишна жена с фебрилитет, кашлица и болка в дясната гръдна половина, първоначално погрешно диагностицирана с плеврален емпием.

Пациентката постъпи в Пулмологична клиника с 3-седмична анамнеза за кашлица, температура до 38°C, болка в дясната гръдна половина и гнойна експекторация.

Преди постъпването е преминала два курса перорално антибиотично лечение без подобрение.

На компютърната томография се диагностицира дясностранно „плеврално замъгляване“ (Фиг. 1), последва иглена аспирация на гноен ексудат и пациентът се пренасочва към отделение по гръдна хирургия с диагноза „плеврален емпием“.



Фиг. 1. КТ с данни за засенчване в дясно долно белодробно поле.

Introduction

Pulmonary sequestration is congenital aberrant formation of segmental lung tissue, which has no connection to the bronchial tree or pulmonary arteries. It is a result of bronchopulmonary foregut malformation.

Pulmonary sequestration is divided into two types depending on the pleural coverage. Extrapulmonary lung sequestrations are lung parenchyma masses with a pleural coverage and complete anatomical separation from the normal lung parenchyma.

In contrast, intralobar pulmonary sequestrations, are masses of lung parenchyma, located inside the normal lung tissue.

Congenital airway malformations are rare conditions with incidence of 1 per 8300 to 35,000, and 0.15%-6.4% of them are pulmonary sequestrations [1]. The typical presentation is as recurrent pneumonias, chest pain and hemoptysis.

Case presentation

We present a case of 35-years old female with fever, cough and right sided chest pain primarily misdiagnosed as pleural empyema.

A 35-years female was admitted in the Pulmonology Department with 3- weeks history of cough, fever up to 38°C, right sided chest pain and purulent expectoration.

Before the admission the patient underwent two courses of antibiotic treatment without any improvement.

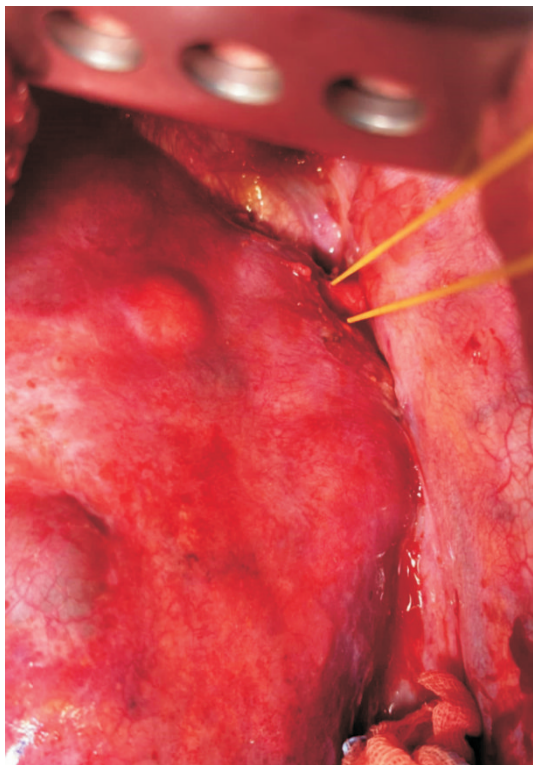
Right sided “pleural opacity” was diagnosed on the Computed Tomography (Figure. 1), followed by needle aspiration of purulent exudate and the patient was redirected to the Thoracic Surgery Department with the diagnosis of “pleural empyema”.



Figure 1. CT- scan with right sided opacity.

Извърши се дясна задностранична торакотомия. При огледа на плевралната кухина се откри малко количество серозна плеврална течност, но десният долен лоб беше увеличен, с твърда консистенция и множество кавитации, изпълнени с желатинозно и гнойно съдържимо.

Долният белодробен лигамент беше освободен и се откри аберантен артериален съд над диафрагмата, произлизащ от низходящата аорта и навлизащ в десния долен лоб след кратък ход. Аберантната артерия беше около 4 mm широка и 15 mm дълга (Фиг. 2).



Фиг. 2. Аберантен съд в долния белодробен лигамент.

Диагнозата белодробна секвестрация е приета въз основа на интраоперативна находка.

Съдът беше прекъснат със съдов стаплер и беше извършена безпроблемна дясна долна лобектомия.

По време на резекцията установихме анатомична вариация на съдовата анатомия – имаше втора артерия за 6-ти сегмент, излизаща над среднодяловата артерия.

Поради наличието на по-висок риск от инсуфициенция на бронхиалния чукан, дължащ се на инфектираното оперативно поле, той беше допълнително протектиран чрез париеално плеврално ламбо.

При срез на препарата се установи напълно разрушен белодробен паренхим с множество кухини, заобиколени от склеротична тъкан (Фиг. 3).

The patient underwent right posterolateral thoracotomy. During the exploration of pleural cavity there was a small amount of serous pleural fluid, but the right lower lobe was enlarged, with firm consistency and multiple cavitations filled with gelatinous and purulent content.

The inferior pulmonary ligament was liberated and an aberrant arterial vessel was found above the diaphragm, arising from the descending aorta and entering into the right lower lobe after a short course. The aberrant artery was about 4 mm wide and 15 mm long (Figure 2).

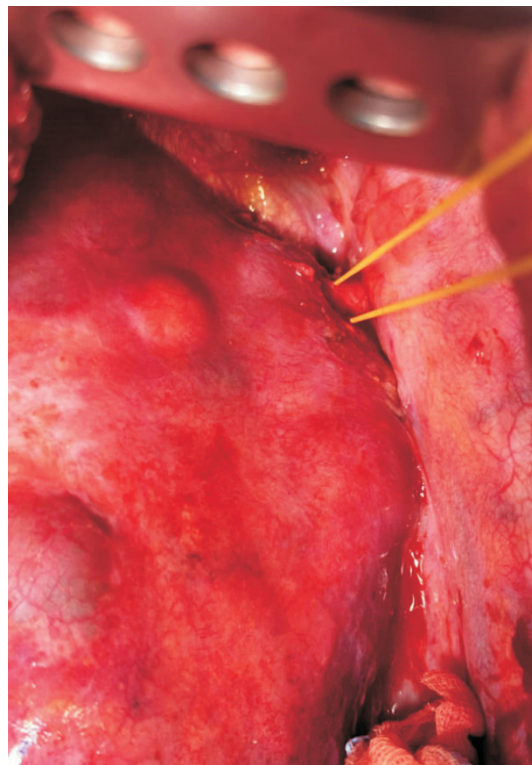


Figure 2. Aberrant vessel in the lower pulmonary ligament.

The diagnosis pulmonary sequestration was accepted on the basis of intraoperative finding.

The vessel was divided with vascular stapler and uneventful right lower lobectomy was performed.

During the resection we found anatomical variation of the vascular anatomy – there was second artery for the 6th segment, arising above the middle lobe artery.

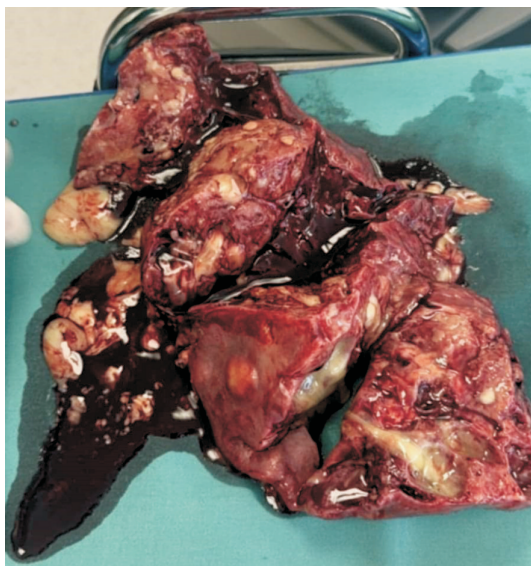
Because of the presence of higher risk of bronchial stump insufficiency due to the infected operative field, it was protected by coverage with parietal pleura flap.

During the exploration of the resected lower lobe we found fully destructed lung parenchyma with multiple loculations surrounded by sclerotic tissue (Figure 3).

case report

A CASE OF INTRALOBAR PULMONARY SEQUESTRATION MIMICKING PLEURAL EMPYEMA

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025



Фиг. 3. Препарат от десен долен лоб с пълна деструкция на паренхимата.

Диагнозата интралобарна белодробна секвестрация е потвърдена патологично.

Ранният следоперативен период протече без усложнения и пациентката бе изписана на 7-ия следоперативен ден. Всички описани симптоми изчезнаха веднага след резекцията.

Поради вероятността от свързани сърдечни малформации по време на болничния престой е извършена ехокардиография, но няма патологични находки.

Не са наблюдавани късни следоперативни усложнения.

Пациентката има отлично качество на живот без никакви персистиращи симптоми.

Дискусия

Белодробна секвестрация рядко се проявява при възрастни. В този случай пациентката е имала интралобарна секвестрация, която обикновено се диагностицира на възраст под 20 години [2].

Почти 97% от случаите са локализирани в долния лоб, а секвестрациите в левия долен лоб са два до три пъти по-често срещани от тези в десния долен лоб [3,4,5].

В повечето случаи има единична аберантна артерия, рядко са налице множество системни артерии. Артериалното снабдяване произхожда главно от гръдната аорта (46,1-86,1%) и коремната аорта (6,9%-31,6%), другите възможности за хранене включват интеркостална артерия, диафрагмална артерия, аортна дъга, субклавия, брахиоцефална артерия, белодробна артерия, лява стомашна артерия, коронарна артерия, arteria lienalis и бъбречна артерия [3,5,6].

Двата вида секвестрация са свързани с различни клинични прояви.

Екстралобарната, често открита по време на пренаталния или неонатален период при

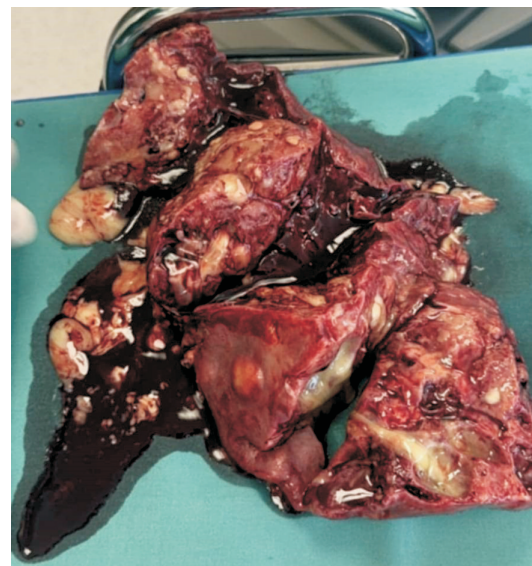


Figure 3. Specimen of the right lower lobe with full destruction of the parenchyma.

The diagnosis intrapulmonary lung sequestration was confirmed pathologically.

The early postoperative period was uneventful and the patient was discharged on the 7th postoperative day. All described symptoms resolved immediately after the resection.

Because of the probability of related heart malformations during the hospital stay was performed echocardiography, but there were no pathological findings.

No late postoperative complications were observed.

The patient has excellent quality of life without any persisting symptoms.

Discussion

Pulmonary sequestration is rarely presented in adults. In this case the patient had an intralobar sequestration which is usually diagnosed under the age of 20 [2].

Almost 97% of cases were located in the lower lobe, and PS in the left lower lobe is two to three times more common than that in the right lower lobe [3,4,5].

In most cases, there single feeding artery, rarely multiple systemic arteries. Arterial supply mainly originates from thoracic aorta (46.1-86.1%) and abdominal aorta (6.9%-31.6%), the other feeding possibilities include intercostal artery, diaphragmatic artery, aortic arch, subclavian artery, anonyms artery, pulmonary artery, left gastric artery, coronary artery, arteria lienalis, celiac trunk and renal artery [3,5,6].

The two types of sequestration are associated with different clinical presentations.

Extralobar, often discovered during the prenatal or neonatal period on ultrasound, is fre-

ултразвук, се свързва с други вродени аномалии, включително сърдечни дефекти, белодробна хипоплазия, дупликационни кисти на предното черво, гръбначни аномалии или диафрагмални аномалии [7]. Новородените може да са асимптоматични или да страдат от респираторен дистрес в резултат на възпаление или мас-ефект.

Екстралобарните секвестрации рядко се инфектират, тъй като тяхната плеврална покривка предотвратява контакт с вдишания въздух и бактериално замърсяване (7). Рядко възрастни пациенти стават симптоматични поради хемоторакс, белодробен инфаркт, инфекция или хемоптиза [7].

За разлика от това, интралобарните секвестрации обикновено се изявяват в детството, но до половината и след 20-годишна възраст. Повечето пациенти са асимптоматични и носят аномалията в продължение на години, бивайки диагностицирани по време на рутинен физикален преглед или при рецидивираща бактериална пневмония в засегнатия долен лоб, по-рядко и хемоптиза поради възпаление на околния белодробен паренхим (8,9). Симптомите често са неспецифични, най-честият симптом е кашлица или експекторация, фебрилитет, хемоптиза и болка в гърдите (3-5). При нашия случай, наличните симптоми бяха кашлица, отделяне на храчки и болка в гърдите.

Диагнозата на белодробните може да се извърши чрез КТ - ангиография [9,10]. КТ ангиографията предлага по-неинвазивен подход в сравнение с катетърната аортография, визуализирайки артериално снабдяване [9].

Оптималното лечение на белодробната секвестрация е хирургична резекция с цел избягване на инфекция и увреждане на белодробния паренхим [11]. Хирургията се препоръчва дори при асимптоматични пациенти за предотвратяване на усложнения [11].

В случаи на инфекция и деструкция на нормалната белодробна, тъкан може да се извърши анатомична резекция-лобектомия или пневмонектомия. Резултатът обикновено е дефинитивно излекуване [11].

Решението за извършване на операция за случайно открита секвестрация в зряла възраст трябва да бъде взето, като се има предвид клиничната картина и рисковете и ползите от процедурата [12].

Конвенционалният подход се предпочита в случаи като този – торакоскопският достъп може да бъде труден поради срастванията и наличието на множество аберантни съдове [13].

quently associated with other congenital anomalies, including heart defects, pulmonary hypoplasia, foregut duplication cysts, vertebral anomalies, or diaphragmatic abnormalities [7]. Infants may be asymptomatic or may suffer from respiratory distress as a result of inflammation or mass effect.

Extralobar sequestrations are rarely infected, as their pleural investment prevents from contact with inhaled air and bacterial contamination(7). Rarely, adult patients become symptomatic because of hemothorax, pulmonary infarction, infection, or hemoptysis [7].

In contrast, intralobar sequestrations usually present during childhood, but up to half present after the age of 20. The most patients are asymptomatic and carry the abnormality for years, only to be diagnosed during a routine physical examination or with recurrent bacterial pneumonia in the affected lower lobe or hemoptysis due to the inflammation of surrounding lung parenchyma (8,9). Symptoms are often nonspecific, the most common symptom of PS was cough or expectoration, fever, hemoptysis and chest pain (3-5). As in our patient, the remarkable symptoms were cough, expectoration and chest pain.

The diagnosis of pulmonary sequestrations can be performed by CT angiography [9,10]. CT angiography offers a noninvasive approach compared with catheter aortography, necessary for the arterial supply and diagnosis [9].

The optimal treatment for a pulmonary sequestration is surgical resection with the purpose to avoid infection and damage to the lung parenchyma [11]. Surgery is recommended even in asymptomatic patients for prevention of complications [11].

In cases of pulmonary infection and destruction of the normal lung tissue, a major resection such as lobectomy or pneumonectomy could be performed. The outcome is usually curative [11].

The decision to perform surgery for incidentally found PS in adulthood should be made considering the clinical presentation and the risk and benefits of the procedure [12].

Conventional approach is preferred in cases like this – thoracoscopic approach may have difficult due to the adhesions and the presence of multiple aberrant vessels [13].

case report

A CASE OF INTRALOBAR PULMONARY SEQUESTRATION MIMICKING PLEURAL EMPYEMA

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025

Дългосрочната прогноза зависи от размера, местоположението и връзката с функциониращата белодробна тъкан. Следоперативната прогноза в повечето случаи е отлична [14].

Заклучение

В редки случаи, когато има тежка деструкция на белодробния паренхим, интралобарната секвестрация може да се имитира плеврален емпием.

В случаи, подобни на представения пациент, внимателната интраоперативна оценка е от решаващо значение за окончателната диагноза. Ако аберантният съд не бъде разпознат, това може да доведе до фатално кървене.

The long-term prognosis depends on the size, location, and connection with functioning lung tissue. After surgery, the prognosis is frequently extremely excellent for the majority of patients [14].

Conclusion

In rare cases, when there is severe destruction of the lung parenchyma, the intralobar sequestration could be mistaken with pleural empyema.

In cases similar to the presented patient, the careful intraoperative evaluation is crucial for the definitive diagnosis. If the aberrant vessel is not recognized, this could result in rupture vessel and fatal bleeding.

Книгопис:**References:**

1. Nadeem M., Elnazir B., Greally P. Congenital pulmonary malformation in children. *Scientifica*. 2012;2012 doi: 10.6064/2012/209896. ArticleID 209896.
2. Montjoy C., Hadique S., Graeber G., Ghamande S. Intralobar bronchopulmonary sequestra in adults over age 50: case series and review. *WV Med J*. 2012;2013:8–13
3. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, Funke HD, Knoche R. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax*. 1979;34:96–101. doi: 10.1136/thx.34.1.96.
4. Sun X, Xiao Y. Pulmonary sequestration in adult patients: a retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;48:279–82. doi: 10.1093/ejcts/ezu397.
5. Wei Y, Li F. Pulmonary sequestration: a retrospective analysis of 2625 cases in China. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:e39–42. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.080.
6. Xie D, Xie H, You X, Chen C, Jiang G. Pulmonary sequestration with aberrant arteries arising from the renal artery and the internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:e131. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.018.
7. Walker CM, Wu CC, Gilman MD, Godwin JD 2nd, Shepard JA, Abbott GF. The imaging spectrum of bronchopulmonary sequestration. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2014;43:100–114. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.005.
8. Cooke CR. Bronchopulmonary sequestration. *Respir Care*. 2006;51:661–664.
9. Concomitant right intralobar pulmonary sequestration (IPS) and mediastinal bronchogenic cyst (MBC) in elderly patient presented with hemoptysis: case report. *European Respiratory Journal* 2017; 50(suppl 61): PA2063; DOI: <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA2063>
10. Franco J., Aliaga R., Domingo M.L., Plaza P. Diagnosis of pulmonary sequestration by spiral CT angiography. *Thorax*. 1998;53(12):1089–1092. doi: 10.1136/thx.53.12.1089.
11. Yucel O., Gurkok S., Gozubuyuk A., Caylak H., Sapmaz E., Kavakli K. Diagnosis and surgical treatment of pulmonary sequestration. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;2013:154–157. doi: 10.1055/s-2007-965572.
12. Song, Ju & Park, Sung & Lee, Ho Yun & Kim, Sae & Kim, Han & Shin, Sun & Jeong, Byeong-Ho & Lee, Kyungjong & Kim, Hojoong & Kwon, O Jung & Han, Jounggho & Um, Sang-Won. (2022). Comparison of clinical outcomes of pulmonary sequestration in adults between surgery and non-surgery groups. *Journal of Thoracic Disease*. 14. 10.21037/jtd-22-631.
13. Asif, Ashar & Lilley, Daniel & Howard-Walker, Sherene & Ajab, Shereen & Qadri, Syed. (2023). The diagnosis and surgical management of pulmonary sequestration in adults: a case series from a single centre in the UK. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 39. 10.1007/s12055-023-01589-2.
14. Prabin Duwadee, Suraj Sharma, Prabin Kumar Bam, Amrit Bhusal, Tek Nath Yogi, Tilak Khatri, Sajiva Aryal, Pratick Shrestha, Incidental diagnosis of intra-lobar pulmonary sequestration in an asymptomatic young male: A case report, *Radiology Case Reports*, Volume 20, Issue 3, 2025, Pages 1703-1707, ISSN 1930-0433, <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.12.004>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1930043324013657>)

Кореспонденция

Доц. д-р Анатоли Семков, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, 1431
София

Correspondence

Assoc. Prof. Anatoli Semkov, MD, PhD
UMHAT 'St. Ivan Rilski'
15, 'Acad. Ivan Geshov' Blvd, 1431
Sofia, Bulgaria

e-mail:

semkov.md@abv.bg

ДЪЛГОСРОЧНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Е. Димитрова – Господинова

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Катедра по Онкология, Медицински университет – Варна

Резюме

Белодробният карцином е злокачествено заболяване с голямо социално значение и с над 2 милиона нови случая годишно. Това е и една от основните причини за смъртност, свързана с рак, в световен мащаб. Над 60% от пациентите са в напреднал стадий на заболяването още при поставяне на диагнозата. Въпреки че въвеждането на нови терапевтични подходи разширява възможностите за контрол над болестта и симптомите ѝ, лечението на метастатичния НДРБК продължава да бъде сериозно предизвикателство. С този клиничен случай представяме пациент с първично метастатичен НДРБК, постигнал преживяемост от над 92 месеца след лечение с комбинация от химиотерапия, имунотерапия и лъчелечение.

Ключови думи: белодробен карцином, НДРБК, дългосрочна преживяемост, химиотерапия, имунотерапия, лъчелечение, пълен отговор

LONG – TERM SURVIVAL IN METASTATIC PULMONARY CARCINOMA – A CLINICAL CASE REPORT

E. Dimitrova – Gospodinova

Clinic of Medical Oncology, UMHAT “St. Marina” – Varna, Bulgaria
Department of Medical Oncology, Medical University of Varna

Abstract

Lung cancer is a neoplastic disease of a great social significance with over 2 million new cases every year. It is also one of the main causes of cancer-related deaths worldwide. More than 60% of the patients have advanced-stage disease at the time of the diagnosis. Although the implementation of new therapeutic techniques has expanded the possibilities of achieving good control over the disease and its symptoms, the treatment of metastatic NSCLC remains a therapeutic challenge. With this clinical case we want to present a patient, who has reached 9,2 months survival with primary metastatic NSCLC, treated with a combination of chemotherapy, immunotherapy and radiotherapy.

Keywords: lung cancer, NSCLC, long-term survival, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, complete response

Въведение

Белодробният карцином е второто по честота онкологично заболяване с над 2 милиона нови случая годишно. Той е една от водещите причини за смърт, свързана с онкологични заболявания (18% от всички карциномно свързани смъртни случаи). Най-честият подтип е недребноклетъчният белодробен карцином (НДРБК), който представлява 85% от случаите в индустриализираните страни [1,2,3]. За рискови фактори се считат тютюнопушенето, замърсяването на въздуха и хроничните белодробни заболявания. Повече от половината пациенти са с метастатично заболяване при първоначалната диагноза [4,5]. Прогнозата за пациентите с НДРБК остава неблагоприятна – 5 – годишната преживяемост за всички стадий е ниска, а едногодишната преживяемост при метастатична болест след цитотоксична химиотерапия е едва 29% [7,8]. Въпреки това, новите терапии подобряват възможностите за контрол на заболяването [8].

Информация за пациента

Представя се клиничен случай на пациент – мъж с първично метастатичен НДРБК. При поставяне на диагнозата пациентът е на 66 години, бивш пушач (30 пакетогодини), преустановил тютюнопушене 12 години преди първите симптоми на болестта. Съобщава за умерена консумация на алкохол, не съобщава за професионални рискове и фамилна анамнеза за онкологични или белодробни заболявания. Като съпътстващи заболявания са докладвани артериална хипертония, хроничен гастрит и исхемична болест на сърцето с добър медикаментозен контрол, а ECOG PS е оценен като 1.

Клинични находки

През април 2016 година пациентът е хоспитализиран по повод на тежка двустранна пневмония. На контролното рентгеново изследване има данни за нодул в десен бял дроб. През юни същата година болният съобщава за поява на постоянна дразнеща кашлица и задъх при физически усилия. Направената нативна КТ показва туморна формация с размери 34/42 мм в десен хилус. Пациентът е насочен за бронхоскопия, но такава не е извършена. През юли 2017 година на фона на новопоявила се експекторация и наличие на кръвави храчки е направената повторна КТ, като формацията в десен хилус персистира с увеличени размери до 47/55 мм.

Introduction

Lung cancer is the second most prevalent neoplastic disease with over 2 million new cases every year. It is one of the main causes of cancer-related deaths worldwide (18% of all cancer deaths). Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common subtype, comprising 85% of cases in industrialized countries [1,2,3]. As risk factors are considered cigarette smoking, air pollution and chronic pulmonary conditions. More than half of the newly diagnosed lung cancer patients presented with metastatic disease at initial diagnosis [6]. Approximately 60–70% of the patients have advanced-stage disease at diagnosis [4,5]. The prognosis of patients with metastatic NSCLC has remained essentially unchanged in recent decades. The probability of survival at 5 years, considering all-stage disease, remains low, and their 1-year survival rate after cytotoxic chemotherapy is only 29% [7,8]. The treatment of metastatic NSCLC remains a significant therapeutic challenge, although the implementation of new therapeutic techniques has expanded the possibilities of achieving good control over the disease [8].

Patient information

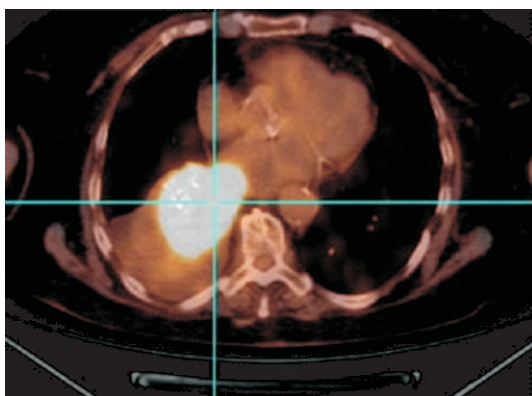
We present a clinical case report of a male with primary metastatic NSCLC. At the time of diagnosis, the patient is 66 years old. He is an ex-smoker (30 pack years) and stopped smoking approximately 12 years before the first symptoms of the disease. He shares about moderate alcohol consumption, no occupational risk factors or family anamnesis for chronic respiratory or oncology diseases. His comorbidities such as arterial hypertension, chronic gastritis and ischemic heart disease are very well controlled and his ECOG PS is evaluated as 1.

Clinical findings

In April 2016, the patient was hospitalized due to severe bilateral pneumonia. After 10 days of treatment the control X-ray showed a nodule in the right lung. In June 2016 he presented to his primary care physician complaining of persistent cough and dyspnea during physical activity. A native CT scan revealed a mass (34/42 mm) in the right pulmonary hilum. The patient was referred to a bronchoscopy, which he did not perform. In July 2017, due to augmenting clinical symptomatic and bloody sputum, a new CT scan was done, which showed a persistent formation in the right hilum with increased size (47/55 mm).

Диагностична оценка

През септември 2017 година е извършена бронхоскопия с биопсия и хистологично е верифициран аденокарцином на белия дроб. Направените молекулярно – генетични изследвания показват EGFR WT, без данни за ALK пренареждане и PD-L1 TPS = 30%. Пациентът е насочен за стадиране с 18 – FDG PET/CT, заключението от която е наличие на тумор с размери 62/40/50 мм в десен хилус, сливащ се с увеличени медиастинални лимфни възли, без данни за инфильтрация на медиастинума и данни за десностранен плеврален излив с повишена метаболитна активност (Фиг. 1). Последващият плеврален дренаж и цитологично изследване на пунктата доказват наличието на малигнени клетки. Направената МРТ на главен мозък не показва наличие на метастази. Заболяването е стадирано като cT3 cN1 cM1 (ple) – IV клиничен стадий.



Фиг. 1. Първична туморна формация в десен белодробен хилус с размери 62/40/50 мм, конфлуираща с пакет медиастинални лимфни възли (09/2017 г.).

Терапевтично поведение

През октомври 2017 година е започната първа линия системна терапия по схема Carboplatin AUC 6 i.v., Paclitaxel 175 mg/m² i.v., Bevacizumab 15 mg/kg i.v. с повторение на 21 дни. След 4 цикъла лечение е направена рестадираща КТ, която показва редукция в размерите на първичния тумор, без динамика в останалите находки. Контролната 18 – FDG PET/CT след 6 цикъла терапия дава заключение за прогресия на болестта с увеличени размери на първичния тумор (68/57/45 мм) с над 20%, оценено по RECIST 1.1. През юли 2018 година е стартирана втора линия терапия с Pembrolizumab 200 mg/m² i.v. с повторение на 21 дни. До юни 2020 година са проведени общо 26 цикъла имунотерапия. Контролните рестадиращи КТ с контраст, провеждани след всеки четири цикъла лечение, отчитат стабилна болест (Фиг. 2). Не са наблюдавани имуномедиирани нежелани лекарствени реакции.

Diagnostic assessment

In September 2017, after a patient's consent a bronchoscopy was made, and a biopsy was taken. Histopathologic examinations have verified pulmonary adenocarcinoma. Further genotyping showed EGFR WT, no ALK – rearrangement and PD-L1 TPS=30%. Staging 18 – FDG PET/CT found a tumor formation in the right pulmonary hilum with size 62/40/50 mm, confluent with enlarged mediastinal lymph nodes without actual mediastinal infiltration (Figure 1). Additionally, the image revealed right-sided pleural effusion with metabolic activity. Following pleural drainage and cytological testing verified the presence of malignant cells. Brain MRI shows no evidence of metastasis. The disease was staged as cT3 cN1 cM1 (ple) – Stage IV pulmonary adenocarcinoma.

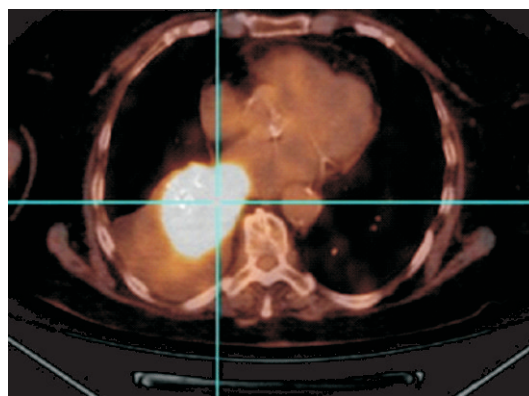


Figure 1. Primary tumor formation in the right pulmonary hilum with size 62/40/50 mm, confluent with enlarged mediastinal lymph nodes (September 2017).

Therapeutic intervention

In October 2017 was started first line systemic treatment with Carboplatin AUC 6 i.v., Paclitaxel 175 mg/m² i.v. and Bevacizumab 15 mg/kg i.v. every 21 days. Re-evaluation contrast-enhanced CT scan was performed after the 4th cycle and showed reduction in the size of the primary tumor with no dynamic in the rest of findings. Unfortunately, the control 18 – FDG PET/CT after 6th cycle systemic therapy showed progression in the size of the main tumor (68/57/45 mm) >20% based on the RECIST 1.1 criteria. In July 2018 was initiated second line systemic therapy with Pembrolizumab 200 mg i.v. every 21 days. Until June 2020 26 cycles with Pembrolizumab were made. Re-evaluation contrast - enhanced CT scans after every 4 cycles showed stable disease (SD) (Figure 2). No immune-related toxicity was reported.

case report

LONG – TERM SURVIVAL IN METASTATIC PULMONARY CARCINOMA – A CLINICAL CASE REPORT

Thoracic Medicine
Volume XIV, Issue 2
July 2025



Фиг. 2. Динамика в размера на първичния тумор след 8, 16 и 22 цикъла лечение с Pembrolizumab.

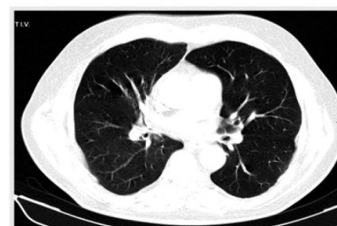
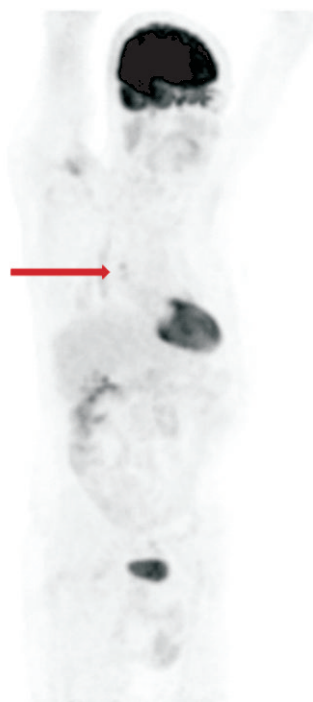


Figure 2. Tumor dynamic after 8, 16 and 22 cycles of Pembrolizumab.

През юли 2020 година на контролна 18 – FDG PET/CT е описана персистираща туморна формация в десен хилус със сигнификантно редуцирани размери до 27/22 мм и без данни за регионална лимфаденопатия и далечни метастази. Находката от образното изследване дефинира частичен отговор от проведеното лечение и понижение на стадия до актуален ycT1 ycN0 ycM0 (Фиг. 3). През август 2020 година е проведена стереотактична радиохирургия (STRS) с обща доза 60 Gy в областта на първичния тумор. Впоследствие при пациента е установена COVID-19 вирусна инфекция, която за кратко време се усложнява с двустранна вирусна пневмония, обхващаща над 50% от белодробния паренхим и развитието на остра дихателна недостатъчност, наложили хоспитализация в интензивно отделение.

In July 2020 the control 18 – FDG PET/CT revealed persistent tumor formation in the right pulmonary hilum with significantly reduced size to 27/22 mm, no regional lymphadenopathy or distant metastasis (Figure 3). The findings defined partial response of the treatment (PR) and downstaging – ycT1 ycN0 ycM0. In August 2020 the patient underwent STRS with a total dose of 60 Gy for the area of primary tumor formation. Meanwhile, a COVID-19 viral infection was registered, shortly after that complicated with bilateral viral pneumonia, affecting >50% of the pulmonary parenchyma and ARDS. The patient was admitted to a respiratory ICU for further treatment.



Фиг. 3. Персистиращ метаболитно активен тумор в десен белодробен хилус със значително намалени размери до 27/22 мм, без регионална лимфаденопатия или далечни метастази (07/2020 г.).

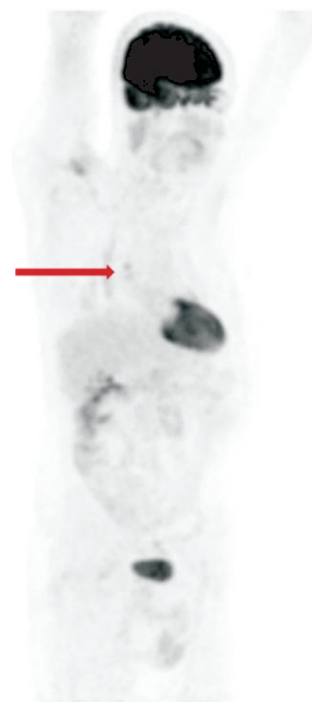


Figure 3. Persistent tumor formation in the right pulmonary hilum with significantly reduced size to 27/22 mm, no regional lymphadenopathy or distant metastasis (July 2020).

През януари 2021 година след 6 месечна терапевтична пауза състоянието на пациента е оценено с КТ. Отчетена е прогресия на болестта с новопоявил се десностранен плеврален излив (60 мм) и няколко новопоявили се нодули в контралатералния бял дроб. Извършен е дренаж на плевралния излив и е започната трета линия терапия с Docetaxel 75 mg/m²

In January 2021 after 6 months treatment break due to the severe infection the patient underwent a CT scan that showed disease progression with emerged right-sided pleural effusion (60mm) and several nodules in the contralateral lung. Pleural drainage was conducted and third-line systemic treatment with Docetaxel 75mg/m² was started. At this time point the

i.v. на всеки 21 дни. Персистиращ оплаквания от слабост, умора и лека до умерена диспнея при физически усилия, а актуалният ECOG PS е оценен като 2. Въпреки че липсват доказателства за респираторна инфекция и измерената ФИ е 62%, симптоматиката се влошава по време на лечението и химиотерапията, което налага приложение на химиотерапия в редуцирана с 50% доза. След 8 цикъла терапия от трета линия на проведената КТ се отчита прогресия на болестта и новопоявил се левостранен плеврален излив. Започната е четвърта линия терапия с Gemcitabine 1000 mg/m² ден 1 и 8 на всеки 21 дни.

Проследяване и резултати

След проведени пет цикъла с Gemcitabine при пациента е регистриран пристъп на предсърдно трептене, наложило лечение в интензивно кардиологично отделение. Контролната ехокардиография след възстановяване на синусов ритъм отчита ФИ=51%, наложило и преустановяването на системната терапия. Проведената през април 2022 година 18 – FDG PET/CT показва персистираща формация в десен хилус с ателектаза, но без **метаболична активност**. На контролната ехокардиография ФИ е 59%, а общото състояние на болния е оценено като ECOG PS 1–2.

От април 2022 година до юни 2025 година пациентът е в **терапевтична пауза**, като болестта се оценява чрез КТ с контраст или 18 – FDG PET/CT на всеки 3 месеца. Резултатите от образните изследвания са консистентни и няма данни за **прогресия на заболяването**. Актуалният ECOG PS е 1 (Фиг. 4).



Фиг. 4. Персистиращ пълен метаболичен отговор (CMR) – 01/2025.

patient experienced weakness, fatigue and mild to moderate dyspnea during physical activity. His actual ECOG PS was 2. Although there was no evidence of respiratory infection and the EF=62% the complaints worsened during treatment, which required a 50% dose reduction. After a total of 8 cycles the CT showed new left-sided pleural effusion and defined disease progression. Fourth line systemic treatment with Gemcitabine 1000 mg/m² was initiated.

Follow-up and outcomes

After the fifth cycle of treatment the patient appeared with an episode of atrial flutter that imposed further treatment in cardiology ICU. The new echocardiography after the regularization showed EF=51%. The systemic treatment was discontinued until re-evaluation with 18 – FDG PET/CT in April 2022. Surprisingly, the results showed persistent tumor formation in the right pulmonary hilum with atelectasis, but no **metabolic activity**. Cardiac ultrasound defined EF=59% and the ECOG PS was 1-2.

From April 2022 until June 2025 the patient is in a **therapeutic break** and performs contrast – enhanced CTs or 18 – FDG PET/CTs every 3 months (Figure 4). The results are consistent and revealed no **disease progression**. The current ECOG PS of the patient is 1.



Figure 4. Complete metabolic response (CMR) (January 2025).

Обсъждане

Прогнозата при пациенти с напреднал НДРБК е лоша. Едва 29% е едногодишната преживяемост след цитотоксична химиотерапия. Имуноterapia с имунни чекпойнт инхибитори (ICI) демонстрира обещаващи резултати. Представеният случай показва, че **дългосрочна преживяемост** при стадий IV НДРБК е възможна чрез приложението на мултимодален подход. Липсата на предиктивни маркери за приложение на таргетна терапия ограничава изначално терапевтичните опции, които в такъв случай са сведени единствено до цитотоксична химиотерапия според действащите към момента консенсусни препоръки [9]. Въпреки първоначално отчетения частичен отговор, вероятното развитие на лекарствена резистентност понижава ефективността на последващите линии химиотерапия и води до прогресия на болестта. Имуноterapia с Pembrolizumab постига добър ефект. Тежката COVID-19 вирусна инфекция усложнява прогнозата и повишава риска от прогресия. Все още е трудно да се идентифицират причините за тази изключително дълга преживяемост, значително по-дълга от очакваната при пациенти с НДРБК в IV клиничен стадий [10,11].

Заклучение

Въпреки че лечението на пациенти с метастатичен НДРБК остава сериозно предизвикателство, въвеждането и прилагането на новите терапевтични подходи подобрява възможностите за постигане на добър контрол над заболяването.

Използвани съкращения

18 – FDG PET/CT – 18 – флуородеоксиглюкоза
Позитронно – емисионна томография/Компютърна томография
ALK – Анапластична лимфомна киназа
ECOG PS – Функционално състояние по Източна кооперативна онкологична група
EGFR – Рецептор на епидермалния растежен фактор
ICI – имунни чекпойнт инхибитори
PD – L1 TPS – Оценка на туморната пропорция на експресията на лиганда на рецептора на програмирана клетъчна смърт
RECIST – Критерии за оценка на отговора при солидни тумори
STRS – Стереотактична радиохирургия
КТ – Компютърна томография
МРТ – Магнитно – резонансна томография
НДРБК – Недребноклетъчен рак на белия дроб
ФИ – Фракция на изтласкване

Discussion

The prognosis of patients with advanced NSCLC is poor. 29% of these patients are most likely to have a 1-year survival rate after cytotoxic chemotherapy. Nowadays promising agents for cancer treatment are the immune checkpoint inhibitors. In the presented clinical case it is evident that **long-term survival** in Stage IV NSCLC could be achieved using a multimodal treatment pattern. The absence of suitable mutations for targeted therapy makes the initial line of treatment with cytotoxic chemotherapy the only possible therapeutic option recommended by guidelines at that time [9]. Despite the initial partial response, the development of overall drug resistance results in decreased effectiveness of a number of chemotherapy and progressive disease. Subsequently, immunotherapy with Pembrolizumab has demonstrated good efficacy over time. However, the severe COVID-19 infection increases the risk of disease progression. It still remains hard to identify the reasons for this exceptional survival, which is notably longer than expected for patients with advanced NSCLC [10,11].

Conclusion

Although the treatment of metastatic NSCLC remains a significant therapeutic challenge, the implementation of new therapeutic techniques has expanded the possibilities of achieving good control over the disease.

Abbreviations

18 – FDG PET/CT – 18 – Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography
ALK – Anaplastic lymphoma kinase
ARDS – Acute respiratory distress syndrome
CT – Computed tomography
CMR – Complete metabolic response
ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EF – Ejection fraction
EGFR – Epidermal growth factor receptor
ICI – immune checkpoint inhibitor
ICU – Intensive care unit
MRI – Magnetic resonance imaging
NSCLC – Non – small cell lung cancer
PD-L1 TPS – Programmed cell death ligand 1 - Tumor proportion score
PR – Partial response
RECIST – Response evaluation criteria in solid tumors
SD – Stable disease
STRS – Stereotactic radiosurgery

Книгопис:**References:**

1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD007309.
2. World Health Organization. Lung Cancer. Available online: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (accessed on 6 June 2023).
3. Bade, B.C.; Cruz, C.S.D. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin. Chest Med.* 2020, 41, 1–24.
4. Alberg, A.J.; Brock, M.V.; Ford, J.G.; Samet, J.M.; Spivack, S.D. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013, 143 (Suppl. S5), e15–e29S.
5. Gnagnarella, P.; Caini, S.; Maisonneuve, P.; Gandini, S. Carcinogenicity of High Consumption of Meat and Lung Cancer Risk Among Non-Smokers: A Comprehensive Meta-Analysis. *Nutr. Cancer* 2018, 70, 1–13.
6. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *JAMA* (2019) 322(8):764. doi: 10.1001/jama.2019.11058
7. Grace Li: TLCR is endorsed by the Spanish Lung Cancer Group (SLCG): New horizons for strong academic collaboration in lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013 Dec 5;E217–E218. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.12.
8. De Intinis, C., Izzo, P., Codacci-Pisanelli, M., Izzo, L., Messineo, D., Sibio, S., Campagnol, M., Lai, S., Molle, M., & Izzo, S. (2024). A Rare Case of Complete-Immunotherapy-Responsive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Long Lasting Progression-Free Survival: A Case Report. *Current Oncology*, 31(2), 723-732.
9. AIOM-Linee Guida Nazionali "Neoplasie del Polmone 2016. Available online: <https://www.aiom.it/neoplasie-del-polmone-5> (accessed on 30 December 2023).
10. Reck, M.; Rodríguez-Abreu, D.; Robinson, A.G.; Hui, R.; Csoszi, T.; Fulop, A.; Gottfried, M.; Peled, N.; Tafreshi, A.; Cuffe, S.; et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1823–1833.
11. Reck, M.; Rodríguez-Abreu, D.; Robinson, A.G.; Hui, R.; Csoszi, T.; Fülöp, A.; Gottfried, M.; Peled, N.; Tafreshi, A.; Cuffe, S.; et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 537–546.

Кореспонденция

Доц. д-р Елеонора Димитрова –
Господинова, д.м.
Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ „Света Марина“,
бул. „Христо Смирненски“ 1,
9010 Варна

Correspondence

Assoc. Prof. Eleonora Dimitrova –
Gospodinova, MD, PhD
Clinic of Medical Oncology,
"St. Marina" University Hospital,
1 Hristo Smirnenki Blvd., 9010 Varna

e-mail:

edimitrova_doc@abv.bg

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Thoracic Medicine is the official journal of the Bulgarian Respiratory Society. The Journal publishes papers in Bulgarian and in English including reviews, original articles, case presentations, and letters to the editor.

Text, tables and figures should be submitted in electronic manuscript (the copy or electronic mail) in Bulgarian and in English, made with a word processing program Word. Figures should be submitted in the format, .tif or .jpg. Furthermore, included in electronic text, figures should be provided as separate files.

The volume of review articles should not exceed 15 standard pages, of original articles – 10 pages, and submitted clinical cases – 7 pages (30 lines, 69 – 66 characters perline, A4).

Under the title of each publication the names of the authors as follows: initial of the first name and surname. Institution of work of the authors must be indicated. If authors are from more than one institution, the names are marked with a number index.

All publications must be accompanied by a summary in Bulgarian and in English which is restricted to 250 words, and up to 6 keywords.

The structure of each article must include the following six sections: introduction, aim, material and methods, discussions and conclusions.

References should include up to 40 literature sources for reviews and up to 20 for original articles, arranged in order of citation, with authors names quoted as the original title, and reference number should be marked with Arabic numeral.

References should be quoted as follows:

- article quote: Author (last name, first name initials). Article title. Journal title (abbreviated by Index Medicus). Year. Volume. Issue. Pages (from-to)

- book quote: Author. Book title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

- monography quote: Author. Chapter title. Monography title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

At the end of the manuscript a corresponding address is required, containing first author's name, post code and e-mail, telephone and fax number. Authors should attach a declaration, that the provided article is not published or submitted for printing in other journal.

Manuscripts won't be sending back to authors. The publisher doesn't pay honorarium.

Submissions shall be sent to:

Prof. Dr. Ventsislava Pencheva
UMHAT "Alexandrovska"
Medical University, Sofia
e-mail: thoracic.med@gmail.com
p. +359 888 978 703

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма до редакторите.

Текстовете, таблиците и фигурите се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български и английски език, изработени с текстообработваща програма Word. Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Освен включени в електронния текст, фигурите трябва да се предоставят и като отделни файлове. Обемът на обзорните статии не трябва да надхвърля 15 стандартни страници, на оригиналните статии – 10 страници и на представените клинични случаи – 7 страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват имената на авторите, както следва: инициал на собственото име и фамилия. Посочва се местоработата на авторите. Ако авторският колектив е от повече от една институции, имената се маркират с цифров индекс.

Всички статии задължително се придружават от резюме на български и английски език в обем до 250 думи и до 6 ключови думи.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздела: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията да съдържа до 40 литературни източника за обзорни статии и до 20 за оригинални статии, подредени по ред на цитиране, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра.

Библиографските източници се цитират по следния начин:

- цитат на статия: Автори (фамилно име, инициал на собствено име). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том, брой, страници (от-до).
- цитат на книга: Автор. Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.
- цитат на сборник: Автор. Заглавие на главата. Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ името на първия автор, пощенски и електронен адрес, телефонен и факс номер. Авторите прилагат декларация, че предоставения материал не е публикуван или предаден за печат в друго печатно издание.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията не изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

Проф. д-р Венцислава Пенчева
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет, София
e-mail: toracal.med@gmail.com
т. 0888 978 703

ИЗДАТЕЛ

Българско дружество
по белодробни болести
<http://brsnet.bg/>

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Проф. Венцислава Пенчева, дм,
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести,
Медицински Университет – София
София, България

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. д-р Диана Петкова
Доц. д-р Владимир Ходжев
Доц. д-р Явор Иванов
Проф. д-р Росен Петков
Проф. д-р Благой Маринов
Проф. д-р Ваня Юркова
Доц. д-р Милена Енчева
Доц. д-р Владимир Миланов
Д-р Кирил Палавеев
Д-р Светослав Дачев

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР

Нина Локмаджиева

ДИЗАЙН И ПРЕПЕЧАТ

Александър Калудов
Нира Комюникейшънс ЕООД

онлайн издание:

ISSN 3033-0165

PUBLISHER

Bulgarian Respiratory Society
<http://brsnet.bg/>

CHIEF EDITOR

Prof. Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University – Sofia
Sofia, Bulgaria

ASSOCIATE EDITORS

Prof. Diana Petkova, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir , MD, PhD
Assoc. Prof. Yavor Ivanov, MD, PhD
Prof. Rossen Petkov, MD, PhD
Prof. Blagoy Marinov, MD, PhD
Prof. Vanya Yurukova, MD, PhD
Assoc. Prof. Milena Encheva, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir Milanov, MD, PhD
Dr. Kiril Palaveev
Dr. Svetoslav Dachev

TECHNICAL EDITOR

Nina Lockmadzhieva

DESIGN & PREPRESS

Alexander Kaludov
Nira Communications Ltd.

online:

ISSN 3033-0165