

# Резюмета на научните трудове на д-р Елеонора Димитрова

## **1. Фосфатидил-инозитол 3-кинази: от молекулярната патология към клиничния прицел**

Донев И, Цонев Н, Червенков Тр, Консулова А, Генов П, Димитрова Е, Калев Д

2012,бр.1

Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Сигналният път на фосфатидил-инозитол 3-киназите(PI3K)/Акт има важно влияние върху неопластичния растеж, оцеляване, мотилитет, метаболизъм и е най-често активираната каскада при човешки тумори. Синтезирани са много PI3K-инхибитори,които навлизат в клинични изпитвания.

Цел на този обзор е да дискутира ролята на PI3Ks в туморогенезата и данните подкрепящи използването на PI3K-инхибитори в клиничната практика.

## **2. Оста HGF/MET: механизми на туморна прогресия и лекарствена резистентност**

Донев И., Цонев Н, Червенков Тр., Консулова А., Генов П., Тонев И., Димитрова Е., Калев Д.

2012,бр1

Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

MET е тирозин-киназен рецептор за хепатоцитния растежен фактор (HGF). Системата HGF/MET е необходима по време на ембрионалното развитие, а аберантно активираният

MET-сигнален път благоприятства туморното развитие, метастазиране и развитие на лекарствена резистентност. Цел на този обзор е да обобщи молекулярните механизми, чрез които оста HGF/MET индуцира развитието на пролиферативни инвазивни фенотипове и допринася за развитие на лекарствена резистентност. Проблемът е важен за разбиране на механизмите за туморна прогресия и предоставя привлекателни прицели за антитуморна терапия.

### **3. Механизми на придобита резистентност към тирозин-киназни инхибитори на епидермален растежен фактор при недребноклетъчен белодробен карцином**

Консулова А, Донев И, Цонев Н, Червенков Тр, Генев П, Димитрова Е, Калев Д

Publication date: 2012

Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

1/2012

Тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) – gefitinib и erlotinib - са ефективни терапевтични възможности при недребноклетъчен белодробен карцином, който експресира соматични мутации в EGFR. Клинични проучвания трета фаза показват, че приложението им превъзхожда стандартната първа линия цитотоксична терапия, обаче в даден момент всички пациенти развиват резистентност към тях. През последните години са идентифицирани два типа механизми на резистентност към EGFR-ТКИ: вторична мутация в EGFR (T790M) и амплифициране на MET-онкоген. Тези данни стоят в основата на клинични проучвания, целящи да преодолеят резистентността, медирана от хепатоцит-растежен фактор (HGF), при EGFR-мутирал белодробен аденокарцином. Продължителна *in vitro* експозиция с Р1ЗК-инхибитор PI-103 ефективно потиска пролиферацията на EGFR-мутирала клетки в присъствие на HGF.

### **4. Влияние на микрорибонуклеиновите киселини върху сигнални клетъчни пътища при колоректален карцином**

Цонев Н., Донев И., Червенков Тр., Консулова А., Генев П., Димитрова Е., Калев Д.

2012, бр1

Списание на Българско онкологично дружество /Journal of Bulgarian Cancer Society

Микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) са малки РНК-молекули, изградени от около 21-25 нуклеотида, които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генна експресия чрез свързване с комплементарни 3'нетранслирани области(3'UTR) на информационна РНК. До този момент са открити хиляди миРНКи в различни растения, животни и микроорганизми. Натрупани са редица доказателства за участие на миРНК в разнообразни биологични процеси, като регулатори на клетъчна пролиферация, диференциация, апоптоза и други явления, свързани с онкогенезата, в това число и при колоректален карцином (КРК).

Цел на този обзор е да дискутира възможностите на миРНК за регулиране на онкогенни и тумор-супресорни сигнални пътища, участващи в патогенезата на КРК.

### **5. BECLIN-1 като потенциален предиктивен маркер за 5-ФУ базирана химиотерапия при болни с метастатичен карцином на колон**

Елеонора Димитрова, Иван Донев, Николай Цонев, Соня Драганова, Ростослав Манев, Маргарита Богданова, Христо Попов, Надежда Стефанова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Асен Янчев, Маргарита Георгиева

2017, бр 1

Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Представя се ретроспективен анализ на 98 болни с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий, провели първа линия 5-ФУ базирана химиотерапия в УМБАЛ „Св.

Марина” Варна. Проведе се имунохистохимичен анализ за експресия на Beclin-1 – маркер за автофагия в първичния тумор. Средната преживяемост без прогресия (PFS) за групата пациенти с ниска експресия на Beclin-1 бе 7.7 месеца (95% CI, 4,6-6,4), срещу 5.5 месеца (95% CI, 5,6-9,9) за групата с висока експресия (log rank test  $p=0,04$ ). Cox регресионния анализ показва, че болните с висока експресия на Beclin-1 имат тенденция за повишен риск от прогресия на болеста HR-1,44 (95% CI, 0,9-2,2;  $p=0,09$ ).

## **6. Автофагия при солидни тумори**

Authors: Елеонора Димитрова, Иван Донеv, Николай Цонев, Соня Драганова, Ростослав Манев, Маргарита Богданова, Христо Попов, Надежда Стефанова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Асен Янчев, Маргарита Георгиева

2016, бр 1

Studia Oncologica

Автофагията е хомеостатичен и еволюционно запазен процес, който разгражда клетъчните органели и протеини, и поддържа клетъчния биосинтез при нарушено хранене или метаболитен стрес. Автофагията е важна във всички клетки за отстраняване на повредени или “стари” протеини и органели. Нарушенията в процесите на автофагия са свързани с чувствителност към метаболитен стрес, геномно увреждане и туморогенеза. Въпреки, че автофагията участва в туморната супресия, тя също така осигурява и толерантност при клетъчен стрес, позволявайки на туморните клетки да оцеляват при неблагоприятни условия. Стрес-индуцираната автофагия в туморните клетки може да доведе до резистентност при лечение и туморна латентност, с евентуален повторен туморен растеж и прогресия. Изясняването на ролята на автофагията в лечението на рака е от решаващо значение, защото много противоракови терапии са свързани с активирането и.

## **7. First line 5-FU-based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: one center experience results**

Assia Konsoulova, Ivan Donev, Nikolay Conev, Sonya Draganova, Trifon Chervenkov, Nadezhda Petrova, Eleonora Dimitrova, Petar Ghenev, Yavor Kashlov, Dimitar Kalev

2015/10/5

Scripta Scientifica Medica

**Purpose:** Colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in the United States. According to the National Institute of Statistics in Bulgaria for 2012 there have been 2370 newly diagnosed colon cancer and 1664 rectal cancer cases and the total number of registered patients is 29995. Adding Bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer improves progression-free survival but yet no predictive markers for patient selection have been described and proved in the clinical practice. In our study we examined two plasma biomarkers that may correlate with response to first line Bevacizumab containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.

**Patients and Methods:** 54 patients with metastatic colorectal cancer were assigned to first line 5-Fu-based chemotherapy with/without Bevacizumab. The primary end point was progression-free survival, with additional determination of response and toxicity. Blood samples were collected at base-line from all 54 patients prior to initiation of chemotherapy and Bevacizumab. Plasma samples were stored at  $-80^{\circ}$  C until analysis at the Immunology Laboratory at the University Hospital "St. Marina" (Varna, Bulgaria) by a multiple-step sandwich immunoassay Human ELISA VEGF121 and VEGF165 kits.

**Results:** The median progression-free survival for the group treated with CT/Bev was 8.8 months, compared with 5.4 months for the group treated with chemotherapy alone (95% CI, log-rank test  $P = 0.003$ ). The corresponding overall response rates were 19.3% and 10.2% respectively ( $P < 0.05$  for CT/Bev vs CT).

**Conclusion:** The addition of Bevacizumab to 5-Fu based chemotherapy improves progression-free survival duration for patients with metastatic colorectal cancer. We could not find any association between pretreatment plasma levels of VEGF 121 and 165 and worse PFS.

**8. First line 5-FU-based chemotherapy with/without bevacizumab for metastatic colorectal cancer: tissue biomarker candidates**

Assia Konsoulova, Ivan Donev, Nikolay Conev, Sonya Draganova, Nadezhda Petrova, Eleonora Dimitrova, Hristo Popov, Kameliya Bratoeva, Petar Ghenev

2016/3/10

Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers

**Purpose:** Colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in the USA. According to Bulgarian National Statistics Institute, 2370 colon and 1664 rectal cancer cases were diagnosed in 2012 with total number of patients 29995. Adding bevacizumab to chemotherapy in patients with metastatic disease improves progression-free survival (PFS) but no predictive markers have been proven in the clinical practice. In our study we examined two tissue biomarkers that may correlate with response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.

**Patients and Methods:** 54 patients with metastatic colorectal cancer were assigned to first line 5-Fu-based chemotherapy with/without bevacizumab. The primary end point was PFS, with additional determination of response and toxicity. Paraffin-embedded samples from primary tumors were collected from all 54 patients. Expression levels of two tumor biomarkers VEGFR-2 and Neuropilin 1 (NP-1) were evaluated with immunohistochemistry.

**Results:** The median PFS for the group treated with CT/Bev was 8.8 months, compared with 5.4 months for the group with chemotherapy alone (95% CI, log-rank test  $P = 0.003$ ). The corresponding overall response rates were 19.3% and 10.2% respectively ( $P < 0.05$  for CT/Bev vs CT). Patients with low NP-1 had statistically significant prolongation of PFS as compared to those with high NP-1 (95% CI, log rank test  $p = 0.017$ ). Patients with low NP-1 appeared to experience a larger bevacizumab treatment effect in terms of PFS ( $p = 0.049$ , HR 0.333, 95% CI, 0.111 to 0.995) than patients with high NP-1.

**Conclusion:** The addition of bevacizumab to 5-Fu based chemotherapy improves PFS for patients with metastatic colorectal cancer. Expression of tumor NP-1 is a potential biomarker candidate for prediction of clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer, treated with first line chemotherapy plus bevacizumab.

## **9. Некроптоза**

М. Богданова, И. Донеv, Н. Цонев, Е. Димитрова, Р. Манев, Др. Стоянов, Ч. Бъчваров, Г. Тодоров, Т. Радев, Н. Стефанова, К. Калчев, М. Таушанова

2017, бр 1

Studia Oncologica

Некроптозата е наскоро открита, каспаза-независима форма на програмирана клетъчна смърт, която изисква взаимодействаща с рецептора протеин киназа 1 (RIPK1), RIPK3 и протеина с киназоподобен домейн от смесен произход (MLKL). Натрупват се все повече доказателства, които показват, че некроптозата участва не само в регулирането на нормалното развитие и физиологични процеси, но и при различни заболявания, включително и злокачествени тумори. Наскоро тази нова форма на програмирана клетъчна смърт се прояви като потенциално нова стратегия за анти-туморно лечение, която може да преодолее резистентността на апоптозата. В тази статия ние обобщихме досега проучените механизми на некроптозата в нормални и ракови клетки.

## **10. Регулиране на клетъчната смърт при ракови заболявания – значение и терапевтичен ефект**

Камелия Братоева, Елеонора Димитрова, Николай Цонев, Георги Тодоров, Калин Калчев, Мария Мария Раданова, Иван Донеv

2017

Варненски медицински форум

Комплексната роля на различните видове клетъчна смърт при раковите заболявания е сложна и продължава да се разкрива. Наблюденията показват, че и трите процеса-апоптоза, автофагия и некроза могат да съществуват в един тумор и тяхното относително участие, диктува траекторията на туморния растеж, регресия и отговор към анти-туморна терапия. Анализа на клетъчната сигнализация може да разкрие и да осигури нови

биомаркери, отразяващи функционалната активност на тези процеси, които ще подпомогнат индивидуализираната терапия при карциномно болните. В този преглед сме се спрели на някои основни пътища и регулатори свързани с клетъчната смърт и оцеляване, които осигуряват метаболитна устойчивост в туморите, водещи до резистентност към химиотерапия и неуспешно лечение на рака.

### **11. Role of the pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value in predicting outcomes of colon liver metastases and that value's association with Beclin-1 expression**

Eleonora G Dimitrova, Borislav G Chaushev, Nikolay V Conev, Javor K Kashlov, Aleksandar K Zlatarov, Dilyan P Petrov, Hristo B Popov, Nadezhda T Stefanova, Anelia D Klisarova, Kameliya Z Bratoeva, Ivan S Donev

2017/4/30

Bioscience trends

AdvancementThe current study sought to evaluate the predictive and prognostic performance of pretreatment values of maximum standardized uptake value (SUVmax) in 43 patients with colon cancer and unresectable liver metastases. A retrospective analysis was conducted in the population of patients with colon cancer who underwent 18F-FDG-PET/computed tomography (CT) scans for staging before start of first line 5-Fluorouracil-based chemotherapy. Expression of Beclin-1 in cancer cells was evaluated in primary tumors by immunohistochemical staining . Pretreatment SUVmax for the liver metastases was not able to predict progression free survival, but was significantly associated with poorer overall survival, hazard ratio 2.05; (95 % CI, 1.016–4.155). Moreover, a negative correlation was found between SUVmax and expression of a marker of autophagy – Beclin-1 ( $\rho = -0.42$ ,  $p = 0.006$ ). This suggests that pretreatment SUVmax on 18F-FDG PET/CT is a useful tool to help predicting survival outcome in colon cancer patients with unresectable liver metastases and may significantly discriminate between



patients with low and high expression level of Beclin-1 (AUC = 0.809, 95% CI: 0.670–0.948,  $p = 0.001$ ).

## **12. Имунологични механизми, основи и видове имунотерапия при солидни тумори**

Ася Консулова, Иван Донев, Николай Цонев, Елеонора Димитрова, Александрина Христова, Соня Драганова, Красимир Киров

2015

Studia Oncologica

The immune system and cancer coexist in close relationship which is an indispensable part of the processes of tumorigenesis, tumor growth, and metastatic spread. The elucidation and understanding of this continuous process could provide opportunities to develop strategies to impact the prognosis, and eventually to improve the cancer treatment process. Such strategies have been already implicated and proven efficient in the treatment of several tumor localizations such as malignant melanoma, lung and renal cancer. The present publication reviews the principles of cancer-related immune response, types and mechanisms of immune response and suppression, immunotherapy of solid tumors. We also discuss the pathways and the signaling molecules, participating in those immune response/suppression processes, turning them into potential targets and their actual and potential future role in the management of solid tumors. We focus on potential role and rationale for combination of immunotherapeutic and chemotherapeutic/targeted agents and radiotherapy in one treatment strategy

## **13. Скрининг за дистрес при онкологично болни пациенти и фактори, повлияващи нивото му**

Асен Янчев, Мартина Иванова, Елеонора Димитрова, Иван Донеv, Николай Цонев, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Весела Златева, Камелия Братоева, Иван Александров, Станислава Павлова

2018, бр 1

Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Интересът към скрининг за дистрес при онкологично болни нараства значително, но на този фон излизат наяве и съответните доказателства за проблеми при разбирането и прилагането на програми за идентифицирането му. Медицинската сестра, работеща в онкология, също има роля в процеса на скрининга за дистрес. В наши дни механизмите на скрининг и ролята на отделните участници (здравни специалисти) все още търпи развитие и подлежи на дискусия. Скринингът за конкретно заболяване или здравословен проблем зависи от няколко основни фактора: самият здравен проблем (в конкретния случай онкологичното заболяване), типът скринингов тест и националната система за здравеопазване.

#### **14. 2-year single center clinical experience in patients with colon cancer stage II and III receiving adjuvant chemotherapy**

Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Shterev Donev, Eleonora Dimitrova, Miglena Kozhuharova, Margarita Georgieva, Assia Konsoulova-Kirova, Dimitar Kalev

2015/6/11

Scripta Scientifica Medica

#### **Abstract**

Introduction: Colorectal cancer is the most commonly diagnosed gastrointestinal cancer worldwide. For patients without metastatic disease, surgery is the first option used with curative intention, for stage I disease the adequate treatment consists only of surgical excision. In stage III additional adjuvant chemotherapy post-surgery is recommended. In stage II colon cancer,

adjuvant treatment remains controversial. We aim to stratify patients according to different criteria, identify those with recurrence within the first year post last cycle of adjuvant chemotherapy and discuss those primary results. Materials and methods: a total of 52 patients who were subject to curative resection of stage II and III colon adenocarcinoma and who were administrated 5 FU based adjuvant chemotherapy were included and were followed for a period of two years. Data analysis was performed. Result: After a mean of 2 years of follow-up, recurrence was identified in 16 patients. None of stage II patients (n=6) and 3 patients in stage III (n=6) experienced recurrence. Patients with Nx cancer (n=30) were detached in separate group. Thirteen of them experienced recurrence (9 patients had relapse within 6 months after surgery – defined as synchronous metastatic disease). Conclusion: Surgery remains the cornerstone of treatment for the majority of colon patients. The selection of optimal chemotherapy for each patient is a complex process and there is a practice evidence gap which remains a significant problem. Our results for relapse are comparable with the reported ones worldwide. The reports suggest that there is still lack of evidence in the adjuvant colon cancer chemotherapy worldwide.

## **15. Невротоксичност на противотуморни медикаменти**

Николай Цонев, Иван Щерев, Ростислав Манев, Елеонора Димитрова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Чавдар Бъчваров, Георги Тодоров, Станимир Сираков, Камелия Братоева

2018, бр 1

Варненски медицински форум

Невротоксичните ефекти на химиотерапията се появяват относително често и са причина за модификация на дозата на медикаментите – дозолимитираща токсичност. Рискът от развитие на невротоксичност се увеличава с повишаване на приложената доза и за разлика от миелотоксичността (основният ограничаващ фактор при повечето химиотерапевтични режими), която може да бъде преодоляна с растежни фактори или трансплантация на костен мозък, няма стандартно поведение, което да я ограничи.

Противотуморните препарати водят до два типа токсичност - периферна невротоксичност, състояща се основно от периферна невропатия и централна невротоксичност, която

включва от незначителни когнитивни увреждания и дефицити до енцефалопатия с деменция или дори кома.

Не съществува утвърдени алгоритми за поведението и профилактика на невротоксичността причинена от противотуморните препарати. Поведението основно се свежда до редуция на дозата или отлагане във времето на приложението, особено при пациенти, които са с по-висок риск от развитие на невротоксични странични ефекти. На този етап не съществуват невропротективни агенти, които се препоръчват за стандартна употреба при развитие на невротоксичност.

### **16. Емболизация на бронхиални артерии в случаи на животозастрашаващо кървене**

Георги Тодоров, Чавдар Бъчваров, Георги Вълчев, Ралица Попова, Антонио Антонов, Станимир Сираков, Николай Цонев, Елеонора Димитрова

2015

Сърце-бял дроб

Масивната хемоптиза е плашещо и потенциално животозастрашаващо клинично състояние. Хемоптизата представлява значимо клинично състояние с висока заболеваемост и потенциална смъртност. Бронхиалната артериография с емболизация се е превърнала в първа линия в лечението на хемоптизата. Емболизирането на бронхиалните артерии предоставя минимално инвазивно лечение дори за най-компрометираните пациенти и осигурява мост към по-окончателна медицинска или хирургична интервенция, фокусирана върху етиологията на кръвоизлива.

### **17. Минимално инвазивни аблативни техники при злокачествени заболявания на черния дроб**

Георги Тодоров, Чавдар Бъчваров, Георги Вълчев, Никола Колев, Антон Тонев, Валентин Игнатов, Красимир Иванов, Елеонора Димитрова, Николай Цонев, Станимир Сираков

2018, бр 1

Варненски медицински форум

Само 5-15% от пациентите с НСС или с чернодробни метастази могат да бъдат подложени на чернодробна резекция поради различни противопоказания: голям брой тумори, тумори на труднодостъпни места, недостатъчен чернодробен обем за резекция. Вариантите за пер-кутанно лечение могат да бъдат – химичната аблация: инжектиране на етанол или оцетна киселина; термалната аблация: (а) криохирургични аблация (CSA/KXA): използване на течен азот, аргон или NO<sub>2</sub>; (б) коагулационна: използване на радиочестотен ток (RFA/РФА); микровълнова аблация (MWA/МВ); лазерна интерстициална термотерапия (ЛИТТ) или високоинтензивен фокусиран ултразвук (HIFU/ВФУ); необратима електропорация (IRE).

#### **18. Перкутанна радиофреквентна аблация при нерезектабилни чернодробни метастази и хепатоцелуларен карцином**

Георги Тодоров, Чавдар Бъчваров, Георги Вълчев, Николов Колев, Антон Тонев, Валентин Игнатов, Красимир Иванов, Елеонора Димитрова, Николай Цонев, Станимир Сираков

2018, бр 1

Варненски медицински форум

Отворената хирургия е златен стандарт за лечение на хепатоцелуларен карцином (НСС) и чернодробни метастази от рак на дебелото черво. Днес чернодробната резекция е все още само лечебен вариант за пациенти с рак на черния дроб, с 5-годишната преживяемост между 25-60%, в сравнение с 0% 5-годишна преживяемост без никакви лечение. Само 5-15% от пациентите с НСС или с чернодробни метастази могат да бъдат подложени на чернодробна резекция поради различни противопоказания: голям брой тумори, тумори на труднодостъпни места, недостатъчен чернодробен обем за резекция.

### **19. Time perception as a novel ultra-short screening tool for distress in cancer patients.**

Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Donev, Dragomir Stoyanov, Martina Ivanova, Eleonora Dimitrova, Asen Yanchev ASCO 2018

Background: Perception of time strongly correlates with people's current emotional state. The aim of this study was to investigate the association between subjective perception of time and level of psychological distress in cancer patients. Methods: Individual prospective perception of time was assessed in 262 chemo-naïve patients with solid tumors by evaluating how fast one minute passes compared to the actual time. The median value (40 sec) was used to group cases into two categories - with fast ( $\leq$ median) and slow ( $>$  median) perception of time. The National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer was used at the beginning of treatment to evaluate the level of distress on a scale from 0 to 10. Patients scoring 4 and above (51.9%) were considered as having a high level of distress. Results: The perception of time did not differ significantly between patients' sociodemographic and clinicopathological characteristics. The pattern of time perception distribution significantly changed over levels of distress ( $p = 0.001$ ). Patients with fast time perception had significantly higher distress level in comparison with those with slower subjective passage of time ( $4.55 \pm 3.1$  vs  $3.3 \pm 2.9$ ,  $p = 0.001$ ). Receiver operating characteristic (ROC) analysis revealed that at the optimal cut-off value of perception of time, patients with low and high distress level can be discriminated with  $AUC = 0.60$  (95% CI: 0.53-0.67,  $p = 0.005$ ) and with sensitivity of 62.5% and specificity of 53.2%. Moreover, in multivariate logistic regression model, fast perception of time was an independent predictor of high distress level (OR 1.97; CI: 1.06-2.98,  $p = 0.029$ ). Conclusions: Perception of time is a novel potent indicator for high level of distress in cancer patients. It is easily performed, time-saving and non-intrusive ultra-short screening tool suitable even for patients who are not willing to reveal their level of distress via direct que

**20. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ, СЪЧЕТАНО С ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКОРЕГИОНАЛНО АВАНАСИРАЛИ КАРЦИНОМИ НА ЛАРИНКС, ХИПОФАРИНКС И ОРОФАРИНКС-ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ ПО ОТНОШЕНИЕ ОПИТА НА ЕДИН ЦЕНТЪР С ПРИЛОЖЕНИЕ, ПОНОСИМОСТ И РАННИ СТРАНЧНИ РЕАКЦИИ**

**Ивановска Хр.<sup>1</sup>, Енчева Е.<sup>1</sup>, Радева Т.<sup>1</sup>, Паламудова Д., Илиев Г.<sup>3</sup>, Билюкова С.<sup>1</sup>,  
Гуглева Т., Желев К., Димитрова Е.<sup>2</sup>, Цонев Н., Щерев И.<sup>2</sup>**

**Цел:** Да се докладва клиничния опит на Клиника по лъчелечение към УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна, при прилагане на дефинитивно лъчелечение, съчетано с Цетуксимаб при пациенти с локорегионално авансирал карциноми на глава и шия (КГШ), наблюдаваната токсичност и протоколи за овладяването и.

**Материли и методи:** Проучването включи 36 пациента с локорегионално авансирал КГШ, постъпили за провеждане на дефинитивно лъчелечение, съчетано с Цетуксимаб в периода 2015-2018г. При всички на базата на планиране с ПЕТ-КТ се приложиха техники на облъчване VMAT и IGRT, с предписание до 70 Gy в първичния тумор и ангажираните лимфни възли. Ербитуксът се приложи в натоварваща и поддържаща доза. В Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна, съвместно с Клиника по медицинска онкология, бе създаден протокол за премедикация на пациентите. Оценка на реакциите ставаше от лекуващия лекар по скалата на CTCAE vers. 4.0.

**Резултати:** По време на прилагането на натоварващата доза, при 6 от всичките 36 пациента е наблюдавана анафилактична реакция, Само при двама пациента е наложена корекция на две инфузии поддържаща доза на 75 процента, без прекъсване на лъчелечението и инфузиите. Един пациент отказ да продължи терапията. Един пациент починал от сърдечна коморбидност на втората седмица. Всички останали 26 пациенти приключиха лъчелечението, съчетано с таргетна терапия в пълен обем, като се наблюдава само умерена токсичност по отношение на кожата и нейните придатъци до 3 степен. Не е наблюдавана хематологична токсичност.

**Заключение:** 75% от пациентите приключиха лечението в пълен обем, с максимум трета степен реакции, и с нормално качество на живот. По настоящем това е първото известно проучване в Българската клинична практика по отношение на използване на Цетуксимаб, в комбинация с лъчелечение и докладване на резултати от ранна токсичност и поносимост.

21. Усложнения в клиничния ход на пневмонии придобити в обществото – Хр. Ганчев, М. Кокошян., Е. Димитрова и др., 1-4/2000, Сърце Бял дроб

В продължение на 3 години са наблюдавани 118 пневмонии придобити в обществото и провеждали лечение в Клиниката по белодробни болести. Мъжете са 87, а жените 31, при средна възраст 45.78 години. Анализираните пневмонии са бактериални. От всички пневмонии 55 (46,61%) са протекли с усложнения. Най – често усложнение е абсцедирането на пневмониите – 20 (16,95) пациенти, като 4 се придружават от емпием. С пара пневмонични изливи бяха 9 (7,63%), 3 с емпием, а 14 (11,86%) болни с протрахирано протичане. Усложнения от ЦНС, с проявяващи с делир бяха наблюдавани при 2 (1,7%) болни. При 7 (5,93%) от болните кръвохракът, който се среща често при пневмониите и не се третира като усложнение, е обилен (по – голям от 50 мл). Анализирахме също рисковите фактори довели до усложнения в клиничния ход на пневмониите. Най – честата причина е неадекватно прилаганата предварителна антибиотична терапия, при това прилагана несистемно с неподходящи антибиотици – 19 пациенти (36,54% от всички усложнения), в 25,42% от болните има доказан хроничен алкохолизъм, при 17,37% захарен диабет и др. При 7 от усложнените пневмонии не открихме видим рисков фактор. Грам отр. бактериална флора доминира при усложнените пневмонии.

22. Клинични проблеми при диагнозата на белодробната туберкулоза – Х. Ганчев, М. Кокошян, Е. Димитрова и др. 2002, бр 8 Сърце Бял дроб

Белодробната туберкулоза в България продължава да настъпва и късната диагноза на заболяването заема важно място сред многобройните причини за това явление. Желта на настоящото проучване е да се проследят и анализират основните клинични трудности при диагностиката на белодробната туберкулоза. Проучени са общо 224 болни от белодробна туберкулоза, диагностицирани и лекувани в Първа Белодробна Клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна през периода от 1994г до 2001г. Мъжете са 147 (65,62%), а жените 77 (34,38% от случаите). Средната възраст на болните е 44,02 години (от 16 до 80 години). Шест болни (2,68%) са с анамнестични данни за преболедувана туберкулоза в миналото. Диагнозата е поставена чрез методите, утвърдени през последните десетилетия. Съпътстващи болести имат 62 болни. Общо 135 болни (60,27%



от случаите) са постъпили с рентгенови белези за разпад, което е най – важното доказателство за голямото диагностично закъснение.

23. Етиология на пневмониите придобитив обществото – К. Янков, Й. Радков, Е. Димитрова и др. 2002, бр 8 Сърце Бял дроб

През 2001-2002г. В две университетски болници (СБАЛББ „Св. София“ - София и МБАЛ „Св. Марина“ Варна) е проведено ретроспективно проучване на вида, честотата и рисковите фактори на извънболничните пневмонии и на вида и резистентността на микробните им причинители. Анализирани са данните за 1250 болни в София и за 310 във Варна. Съпоставени са демографските им характеристики антибиотичната терапия и придружаващите заболявания. В София преобладават Gram (-) пневмонии (361 случая или 53,6%), а във Варна - Gram (+) пневмонии (99 случая или 58,9%). Най – често се срещат пневмококите (при 70 или 41,7% от случаите). Във Варна е на лице висока степен на резистентност на пневмококовите щамове към пеницилин (при 31 или 44,3% от случаите) и към макролиди (при 18 или 28,5% от случаите). Сравнени са терапевтичните схеми, прилагани в двата центъра, и се подчертава необходимостта от изработване на национален консенсус за емпирично лечение на пневмониите.

24. Захарен диабет и белодробна туберкулоза - Х. Ганчев, М. Кокошян, Е. Димитрова и др. Х. Ганчев, М. Кокошян, Е. Димитрова и др. Сърце Бял дроб

Проследени са болните от белодробна туберкулоза с известен или новооткрит захарен диабет, лекувани в Първа клиника по инфекциозни и неопластични белодробни болести на МБАЛ“Св. Марина“ ЕАД-Варна и в Областния диспансер по пневмо-фтизиатрични заболявания със стационар (ОДПФСЗ)-Варна през периода 1999 до 2001г. Общият им брой е 24 (15 мъже и 9 жени). Девет болни са инсулинозависими (37,5%) , а 15 - инсулинонезависими (62,5%). Във връзка със заболяването от туберкулоза е открит един болен от диабет от I тип и 3 болни от диабет II тип. По 12 болни са със задоволителен и с лош контрол на диабета. Най-честите начални симптоми са неспецифични инфекции и грипозни състояния. При 13 болни (54,17%) туберкулозата е диагностицирана късно-след три месеца и едва тогава е започнато специфично лечение.

25.Скрининг за дистрес при онкологично болни, *Мартина С. Иванова<sup>1,4</sup>, Николай В. Цонев<sup>1, 2</sup>, Иван Щ. Донев<sup>1, 2</sup>, Маргарита К.Богданова<sup>1, 2</sup>, Елеонора Г. Димитрова<sup>1, 2</sup>, Ростислав Р. Манев<sup>1, 2</sup>, Драгомир С. Стоянов<sup>1, 2</sup>, Явор К. Каилов<sup>2</sup>, Камелия Ж. Братоева<sup>3</sup>, Станислава П. Пенева<sup>4</sup>, *Stidia Oncologica*.*

Интересът към скрининг за дистрес при онкологично болни нараства значително, но на този фон излизат наяве и съответните доказателства за проблеми при разбирането и прилагането на програми за идентифицирането му. Медицинската сестра, работеща в онкология, също има роля в процеса на скрининга за дистрес. В наши дни механизмите на скрининг и ролята на отделните участници (здравни специалисти) все още търпи развитие и подлежи на дискусия. Скринингът за конкретно заболяване или здравословен проблем зависи от няколко основни фактора: самият здравен проблем (в конкретния случай онкологичното заболяване), типът скринингов тест и националната система за здравеопазване.

26.*Angiogenesis in cancer and inflammation – role, evaluation and clinical significance. Konsulova A., Donev I., Dimitrova E. 5<sup>th</sup> Southest European Conference on Chemotherapy and Infection, 2014 Bled Slovenia*

The discovery of the molecular mechanisms involved and guiding the tumor angiogenesis proved its significance for tumor survival, progression and metastasis development. That led to synthesis and incorporation of many angiogenic drugs into the cancer treatment which predominantly block the VEGF/VEGFR signaling pathway. The discovery of the family of VEGF and VEGF-receptors, as well as their mechanism of action revealed their role for the angiogenesis which is crucial process in inflammation as well as a surrogate for survival and progress of tumors.

27.*Veclin 1 - регулаторен протеин на автофагията, Камелия Жечкова Братоева<sup>1</sup>, Елеонора Димитрова<sup>2</sup>, Ася Консулова<sup>2</sup>, Чавдар Бъчваров<sup>3</sup>, Георги Тодоров<sup>3</sup>, Надежда Стефанова<sup>4</sup>, Иван Донев<sup>2</sup> Varna Medical Forum 2017*

Изучаването на про-патогенните ефекти на автофагията е сравнително нова област на изследване, показваща, че тя може да упражни многофункционални патогенетични роли свързани с клетъчното оцеляване или смърт. Нарушенията в процесите на автофагия предизвикват чувствителност към метаболитен стрес, геномно увреждане, неконтролирана клетъчна пролиферция, резистентност към химиотерапия и оцеляване на ракови клетки.

Beclin 1 бе първият открит инициращ протеин с доказана роля в регулиране на процесите на автофагия, която обаче проявява функционална двойственост при селективното взаимодействие на Beclin 1 с регулатори на клетъчната хомеостаза, смърт, растеж, имунен отговор вкл. вируси и др. Това прави проучванията на Beclin 1 значими не само като специфичен маркер в идентифицирането на регулаторните механизми участващи в тези процеси, но и като прицелна молекула за фармакологично модулиране на клиничното протичане при различни заболявания.