

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на

Д-р Калин Петров Калчев, дм

(на английски и български език)

I. Резюмета на научни трудове към точка В4 от академичната справка:

1. **Temporal Patterns of COVID-19-Associated Pulmonary Pathology: An Autopsy Study.**

*Stoyanov GS, Yanulova N, Stoev L, Zgurova N, Mihaylova V, Dzhenkov, DL, Stoeva M, Stefanova N, **Kalchev K**, Petkova, L. Cureus 2021;13(12):e20522*

Introduction: The novel coronavirus variant - severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the disease it causes clinically (novel coronavirus disease 2019 or COVID-19) have placed medical science into a frenzy due to the significant morbidity and mortality, as well as the myriad of clinical complications developing as a direct result of infection. The most notable and one of the most severe changes in COVID-19 develops in the lungs.

Materials and methods: All cases of real-time polymerase chain reaction (rtPCR)-proved COVID-19 subjected to autopsy were withdrawn from the central histopathology archive of a single tertiary medical institution - St. Marina University Hospital - Varna, Varna, Bulgaria. Pulmonary gross and histopathology changes observed on light microscopy with hematoxylin and eosin as well with other histochemical and immunohistochemical stains were compared with the time from patient-reported symptom onset to expiration, to compare the extent and type of changes based on disease duration.

Results: A total of 27 autopsy cases fit the established criteria. All cases clinically manifested with severe COVID-19. From the selected 27 cases, n=14 were male and n=13 were female. The mean age in the cohort was 67.44 years (range 18-91 years), with the mean age for males being 68.29 (range 38-80 years) and the mean age for females being 66.54 (range 18-91 years). Gross changes in patients who expired in the first 10 days after disease onset showed a significantly increased mean weight - 1050g, compared to a relatively lower weight in patients expiring more

than 10 days after symptom onset - 940g. Histopathology changes were identified as intermittent (developing independent from symptom onset and persisting) - diffuse alveolar damage with hyaline membranes - acute respiratory distress syndrome, endothelitis with vascular degeneration and fibrin thrombi; early (developing within the first week, but persisting) - type II pneumocyte hyperplasia, alveolar cell multinucleation and scant interstitial mononuclear inflammation; intermediate (developing within the late first and second weeks) - Clara cell hyperplasia and late (developing after the second week of symptom onset) - respiratory tract and alveolar squamous cell metaplasia and fibrosis.

Conclusion: COVID-19-associated pulmonary pathology, both gross and histopathology, show a time-related dynamic with persistent early and a myriad of later developing dynamic changes in patients with severe disease. These changes underline both the severity of the condition, as well as the mechanisms and the probability of long-lasting severe complications in patients with post-COVID syndrome.

#

Увод: Новият коронавирусен вариант – тежък остър респираторен дистрес синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) и заболяването, което причинява клинично (нова коронавирусна болест 2019 или COVID-19) обезпокоиха медицинската научна общественост поради значителната заболяемост и смъртност, както и безбройните клинични усложнения, развиващи се като пряк резултат от инфекцията. Най-забележимите и едни от най-тежките промени при COVID-19 се развиват в белите дробове.

Материали и методи: Всички случаи на аутопсирани с COVID-19, доказани с полимеразна верижна реакция в реално време (rtPCR), са извадени от централния хистопатологичен архив на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. Макроскопските и хистологичните белодробни промени (оценени със светлинна микроскопия, оцветени с хематоксилин и еозин, както и с други хистохимични и имунохистохимични оцветявания) са сравнени с времето от началото на симптомите, съобщени от пациента, за да се сравнят степента и вида на промените спрямо продължителността на заболяването.

Резултати: Общо 27 аутопсионни случая отговарят на установените критерии. Всички случаи са с тежко изявен клинично COVID-19. От избраните 27 случая n=14 са мъже и n=13 са жени. Средната възраст в кохортата е 67,44 години (диапазон 18-91

години), като средната възраст за мъжете е 68,29 (диапазон 38-80 години), а средната възраст за жените е 66,54 (диапазон 18-91 години). Макроскопските промени при пациентите, починали през първите 10 дни след началото на заболяването, показват значително увеличено средно тегло – 1050 г, в сравнение с относително по-ниско тегло при пациенти, починали повече от 10 дни след началото на симптомите – 940 г. Хистологичните промени са определени като интермитентни - развили се независимо от появата и персистиране на симптомите (дифузна алвеоларна увреда с хиалинни мембрани - синдром на остър респираторен дистрес, ендотелит със съдова дегенерация и фибринови тромби); ранни - развили се през първата седмица, но персистиращи (пневмоцитна хиперплазия тип II, многоядрени алвеолоцити и оскъдно интерстициално мононуклеарно възпаление); междинни - развили се в края на първата и втората седмица (хиперплазия на клетките на Клара) и късни - развили се след втората седмица от началото на симптомите (плоскоклетъчна метаплазия и фиброза на респираторния тракт и алвеолите).

Заключение: Както макроскопската, така и хистологичната белодробна патология свързана с COVID-19 показва динамика свързана с продължителността на протичане, с персистиращи ранни и плеяда от по-късно развиващи се динамични промени при пациенти с тежко заболяване. Тези промени подчертават както тежестта на състоянието, така и механизмите и вероятността от дълготрайни тежки усложнения при пациенти с постковид синдром.

2. RIPK3 expression as a potential predictive and prognostic marker in metastatic colon cancer.

Conev, N.V., Dimitrova, E.G., Bogdanova, M.K., Kashlov Y, Chaushev B, Radanova M, Petrov D, Georgiev K, Bachvarov C, Todorov G, Kalchev K, Popov H, Manev, R.R., Donev, I.S. Clinical and Investigative Medicine, 2019, 42(1), pp. E31–E38

Background: Colorectal cancer is one of the primary causes of cancer-related deaths and 5-fluorouracil (5-FU) therapy remains the cornerstone of treatment in these patients. Resistance to 5-FU represents a major obstacle; therefore, finding new predictive and prognostic markers is

crucial for improvement of patient outcomes. Recently a new type of programmed cell death was discovered—necroptosis, which depends on receptor interacting protein 3 (RIPK3). Preclinical data showed that necroptotic cell death is an important effector mechanism of 5-FU-mediated anticancer activity.

Purpose: To investigate the predictive and prognostic performance of RIPK3 expression in primary tumors.

Methods: Colon cancer patients (n=74) with metastatic stage were included in this retrospective study and all were treated with first-line 5-FU based chemotherapy. Immunohistochemical staining was performed.

Results: The progression free survival for the low expression group of RIPK3 was 5.6 months (95% CI, 4.4-6.8) vs 8.4 months (95% CI, 6.4-10.3) of the group with high expression (p=0.02). Moreover, patients with high expression of RIPK3 were associated with lower risk of disease progression HR 0.61 (95% CI, 0.38-0.97; p=0.044). Patients with high expression levels of RIPK3 also had significantly longer mean overall survival (OS) of 29.3 months (95% CI, 20.8-37.8) as compared with those with low expression: 18.5 months (95% CI, 15.06-21.9) (p= 0.036). In addition, univariate analysis showed that high level of RIPK3 expression was associated with a longer OS HR 0.59 (95% CI, 0.35-0.98; p=0.044).

Conclusions: This study suggests that expression of RIPK3 in primary tumors of metastatic colon cancer patients should be further investigated for its potential as a promising predictive and prognostic marker.

#

Предистория: Колоректалният карцином е една от основните причини за смъртни случаи свързани с рака и терапията с 5-флуороурацил (5-FU) остава крайъгълен камък при лечението на такива пациенти. Резистентността към 5-FU представлява основно препятствие; следователно намирането на нови предиктивни и прогностични маркери е от решаващо значение за подобряване на резултата за пациента. Наскоро се откри нов тип програмирана клетъчна смърт - некроптоза, която зависи от рецепторно взаимодействащ протеин 3 (RIPK3). Предклиничните данни показват, че некроптозната клетъчна смърт е важен ефекторен механизъм на 5-FU-медирана противотуморна активност.

Цел: Да се изследва предиктивното и прогностично представяне на експресията на RIPK3 в първичните тумори.

Методи: В това ретроспективно проучване са включени пациенти с рак на дебелото черво (n=74) в метастатичен стадий и всичките са лекувани с първа линия химиотерапия на базата на 5-FU. Извършено е имунохистохимично оцветяване.

Резултати: Преживяемостта без прогресия за групата с ниска експресия на RIPK3 е 5,6 месеца (95% CI, 4,4-6,8) срещу 8,4 месеца (95% CI, 6,4-10,3) за групата с висока експресия (p=0,02). Освен това, пациенти с висока експресия на RIPK3 са свързани с по-нисък риск от прогресия на заболяването HR 0,61 (95% CI, 0,38-0,97; p=0,044). Пациентите с високи нива на експресия на RIPK3 също имат значително по-дълга средна обща преживяемост (OS) от 29,3 месеца (95% CI, 20,8-37,8) в сравнение с тези с ниска експресия -18,5 месеца (95% CI, 15,06-21,9) (p = 0,036). В допълнение, унивариатния анализ показва, че високото ниво на експресия на RIPK3 е свързано с по-дълъг OS HR 0,59 (95% CI, 0,35-0,98; p=0,044).

Заклучение: Това проучване предполага, че експресията на RIPK3 в първични тумори при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво трябва да бъде допълнително изследвана за потенциала ѝ като обещаващ предиктивен и прогностичен маркер.

3. Subchronic toxicity study of ethanol infusion from cotinus coggygia wood in rats.

*Ivanova D, Pavlov D, Eftimov M, **Kalchev K**, Nashar M, Tzaneva M, Valcheva-Kuzmanova S. Bulgarian Journal of Agricultural Science, 2013, 19(SUPPL. 2), pp. 182–185*

Cotinus coggygia is considered to be a poisonous plant, however there are data from traditional medicine indicating an internal use of plant infusions. The aim of this study was to examine the subchronic toxicity of ethanol infusion from C. coggygia wood in experimental animals. Three groups of 10 male Wistar rats were treated by stomach gavage for 30 days as follows: (1) distilled water, (2) 20% ethanol, (3) 20% ethanol infusion from wood at doses of 10 ml/kg b.w. Biochemical results showed that the treatment with ethanol infusion from C. coggygia wood did not cause subchronic toxicity on liver, kidney or brain. Histological investigation did not detect pathological deviations in the organs of the treated group as

compared to both controls. Therefore, *C. coggygia* does not exhibit toxicity and may be used for further study of effects *in vivo*.

#

*Смрадликата (Cotinus coggygia) се счита за отровно растение, но има данни от традиционната медицина, показващи вътрешно приложение на растителни запарки. Целта на това проучване е да се изследва субхроничната токсичност на инфузия на етанол от дървесина на C. coggygia при експериментални животни. Три групи от 10 мъжки плъха Wistar са третираны чрез стомашна сонда в продължение на 30 дни с, както следва: (1) дестилирана вода, (2) 20% етанол, (3) инфузия с 20% дървесен етанол в дози от 10 ml/kg телесно тегло. Биохимичните резултати показват, че лечението с инфузия на етанол от дървесина на C. coggygia не предизвиква субхронична токсичност в черния дроб, бъбреците или мозъка. Хистологичното изследване не открива патологични отклонения в органите на третираната група в сравнение с двете контроли. Следователно C. coggygia не проявява токсичност и може да се използва за по-нататъшно изследване на ефектите *in vivo*.*

4. Virilizing adrenal oncocytoma in a 9-year-old girl: Rare neoplasm with an intriguing postoperative course.

Yordanova, G., Iotova, V., Kalchev, K., Ivanov K, Balev B, Tonev, A., Oosterhuis, W. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2015, 28(5-6), pp. 685–690

Abstract: Adrenal oncocytoma is an extremely rare neoplasm, which is mostly non-functional. Only five cases of childhood adrenal oncocytoma have been described so far, all of which were hormonally active. Currently, guidelines for management and follow-up are not available. We report a 9-year-old girl with benign adrenal oncocytoma, presenting with severe short-term virilization. After diagnostic work-up the patient underwent laparoscopic unilateral adrenalectomy. For the first 2 weeks following surgery she suffered marked mood swings, irritability and fatigue. There were no other clinical and/or laboratory abnormalities except the rapid drop-down of androgen levels to normal values. Follow-up showed no signs of recurrence and in the absence of signs of adrenal insufficiency, we speculate that, the rapid drop of androgen

levels after removal of the tumor might be the reason for the deteriorated psychoemotional condition of our patient.

#

Резюме: Надбъбречният онкоцитом е изключително рядко новообразование, което в повечето случаи е нефункционално. Досега са описани само пет случая на надбъбречен онкоцитом в детска възраст, всички от които са били хормонално активни. Към момента липсват указания за поведение и проследяване. Съобщаваме за 9-годишно момиче с доброкачествен надбъбречен онкоцитом, представящ се с тежка краткотрайна вирилизация. След диагностично уточняване на пациентката е извършена лапароскопска едностранна адреналектомия. През първите 2 седмици след операцията тя страда от изразени промени в настроението, раздразнителност и умора. Няма други клинични и/или лабораторни аномалии, освен бързото спадане на андрогенните нива до нормални стойности. Проследяването не показва признаци на рецидив и при липсата на признаци на надбъбречна недостатъчност, предполагаме, че бързият спад на андрогенните нива след отстраняване на тумора може да е причина за влошеното психоемоционално състояние на нашия пациент.

5. Subchronic toxicity study of aqueous infusion from *Cotinus coggygia* leaves in wistar rats.

*Pavlov, D.,Nashar, M.,Eftimov, M. **Kalchev K**, Valcheva-Kuzmanova S, Tzaneva, M.,Ivanova, D. Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences, 2013, 66(5), pp. 749–756*

The Eurasian smoke tree (*Cotinus coggygia*) is used by the Balkan folk medicine for its antiseptic and antimicrobial properties as well as for treatment of gingival and throat inflammations. Although *C. coggygia* has been applied mainly externally because of the large gallotannins content, there are few reports for internal use of its leaves against gastric ulcer, diarrhoea, nephritis, anthrax, asthma, cardiac and urinal diseases and even diabetes mellitus. The aim of this study is to examine the toxicity of *C. coggygia* leaves aqueous infusion in experimental animals. Male Wistar rats were treated by stomach gavage with different concentrations of herb infusion (1, 2 and 4%) or distilled water at doses of 10 ml/kg b.w. After 30

days of treatment, the animals were sacrificed and the blood and organs were collected for biochemical and histopathological analyses. Results showed that treatment with aqueous infusion from *C. coggygia* did not cause subchronic toxicity on liver and kidney. Histological investigation did not detect pathological deviations in the organs of treated groups compared with control. No significant changes were observed in the serum levels of hepatic enzymes, urea, creatinine, triacylglycerols and total 749 thyols. The subchronic administration of *C. coggygia* infusion is non-toxic in the applied concentrations and therefore it can be used to study healing effects as reported by the Balkan traditional medicine.

#

Смрадликата (Cotinus coggygia) се използва от балканската народна медицина заради своите антисептични и антимикробни свойства, както и за лечение на възпаление на венците и гърлото. Въпреки че C. coggygia се прилага главно външно, поради голямото съдържание на галотанини, има съобщения за вътрешна употреба на листата му срещу стомашна язва, диария, нефрит, антракс, астма, сърдечни и пикочни заболявания и дори захарен диабет. Целта на това изследване е да се изследва токсичността на водния извлек на листата на C. coggygia при експериментални животни. Мъжки плъхове Wistar са третираны чрез стомашна сонда с различни концентрации на билков извлек (1, 2 и 4%) или дестилирана вода в дози от 10 ml/kg телесно тегло. След 30 дни лечение, животните са умъртвени и кръвта и органите им са подложени на биохимичен и хистологичен анализ. Резултатите показват, че лечението с воден извлек от C. coggygia не предизвиква субхронична токсичност върху черния дроб и бъбреците. Хистологичното изследване не открива патологични отклонения в органите на третираните групи в сравнение с контролната. Не са наблюдавани значителни промени в серумните нива на чернодробните ензими, урея, креатинин, триглицериди и общо 749 тиоли. Субхроничното приложение на извлек на C. coggygia е нетоксично в приложените концентрации и следователно може да се използва за изследване на лечебните ефекти, познати от балканската традиционна медицина.

6. Challenging Reproductive Genetic Counseling in Families at High Risk for Rare Genetic Syndromes – A Case Report with Possible Denys-Drash Syndrome.

Hachmeriyan M, Andonova S, Levkova M, Stoyanova M, Kalchev K., Vasilev P, Miteva V, Tsvetkova M, Bradinova I, Angelova L. J Genet Disor Genet Rep 2018, 7:1

Calculating the recurrence risk is an integral part of everyday practice of the genetic counselor, but certain difficulties occur when explaining it to the parents of a child with a rare dysmorphic syndrome. We present a case of a family with first newborn with multiple anomalies and exitus letalis, registered on the second day. At birth, the baby presented with limb malformations. Additionally, a spontaneous pneumothorax, neonatal cerebral ischemia, and intraamniotic infection were diagnosed. A post-mortem examination revealed additional multiple internal malformations such as patent foramen ovale, bicornuate uterus, accessory spleen, bilateral adrenal hyperplasia, unilateral Wilm's tumor of the left kidney, diffuse glomerular and interstitial fibrosis, and protein cylinders in dilated renal tubules. Standard GTG banding karyotyping showed a normal male karyotype 46,XY,16qh+ that did not correspond to the female phenotype of the patient's genitalia. Postmortem findings together with sex phenotype/genotype discordance suggested Denys-Drash syndrome as possible diagnosis. Amplification of all exons but exon 9 of WT1 gene was not successful on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue (FFPET) sample. Sanger sequencing of exon 9 did not reveal a causative mutation. In current case the severe neonatal presentation and absence of molecular confirmation complicated giving a certain prognosis for the recurrence risk. Reproductive genetic counseling in families with rare genetic conditions could be very challenging.

#

Определянето на риска от рецидив е неразделна част от ежедневноата практика на генетичния консултант, но възникват определени трудности при обяснението му на родителите на дете с рядък дисморфичен синдром. Представяме случай на семейство с първо новородено с множество аномалии и смъртен изход на втория ден. При раждането бебето е с малформации на крайниците. Освен това са диагностицирани спонтанен пневмоторакс, неонатална церебрална исхемия и интраамниотична инфекция. Аутопсията разкрива множество допълнителни вътрешни малформации като персистиращ foramen ovale, двуорога матка, акцесорна слезка, двустранна надбъбречна хиперплазия, едностранен тумор на Wilms на левия бъбрек, дифузна гломерулна и интерстициална фиброза и белтъчни цилиндри в разширени бъбречни каналчета.

Цитогенитичният анализ показва нормален мъжки кариотип 46,XY,16qh+, който не съответства на женския фенотип на гениталиите на пациента. Аутопсионната находка и несъответствието по полов фенотип/генотип предполагат синдром на Denys-Drash като възможна диагноза. С изключение на екзон 9 на WT1 гена, амплификацията на нито един екзон не е успешна върху ДНК, извлечена от фиксирани във формалин парафинови срези. Секвенирането по Sanger на екзон 9 не разкрива причинна мутация. В настоящия случай тежкото неонатално представяне и липсата на молекулярна конформация усложнява даването на определена прогноза за риска от рецидив. Репродуктивното генетично консултиране в семейства с редки генетични заболявания може да бъде голямо предизвикателство.

7. Hormonally active Leydig cell tumor treated by partial orchiectomy: A case report and review of the literature.

A Hinev, V Iotova, V Mladenov, P Kosev, K Kalchev, K Wolffenbuttel, K, Biermann K, Stoop H, Looijenga L H J. Open J ClinMed Case Rep. 2017;3 (9);1256:1-5

A 6-year-old boy was referred to our hospital due to early appearance of pubic hair, face comedones and behavior changes. Testosterone levels, higher for the age, were found in the serum. The ultrasound scan established sharply delineated hypoechoic tumor in the left testicle. Partial orchiectomy, excising the tumor in healthy borders, and preserving the testicle, was performed. The histological and immunohistochemical examinations revealed benign Leydig cell tumor. One year after surgery, the testosterone values and the bone age of the child corresponded to his actual age.

#

6-годишно момче е насочено към нашата болница поради ранна поява на пубисно окосмяване, комедони по лицето и промени в поведението. В серума са открити нива на тестостерон по-високи нормалните за възрастта. При ехографията се установява рязко очертан хипоехогенен тумор в левия тестис. Извършена е частична орхиектомия, изрязване на тумора в здрави граници и запазване на тестиса. Хистологичните и имунохистохимичните изследвания разкриват доброкачествен тумор на Лайдиговите

клетки. Една година след операцията стойностите на тестостерона и костната възраст на детето съответстват на действителната му възраст.

8. Desmoid abdominal tumour - A clinical case report and brief literature review.

Ivanova, I., Arif, S., Dinev, D., Kalin K, Atanassova, M., Kotzev, I. Gastroenterology Insights, 2017, 8(1), pp. 1–13

Desmoid tumors are unique mesenchymal neoplasm. They are able to spread to proximal tissues but tend not to metastasize. Our case presents a 66-year-old female referred for evaluation of the prominent, palpable mass located into the left abdomen. Imaging studies revealed a tumor up to 22 cm, extending below the diaphragm to the retroperitoneal and intra-abdominal cavity. Contrast enhanced ultrasound showed strong inhomogeneous arterial hyper-enhancement followed by persistent enhancement in a venous phase. Histology obtained with trucut needle biopsy established desmoid tumor, with overall proliferating activity (Ki-67 expression) of 20%. The lesion had been identified as sporadic and unresectable. During the patient's follow-up a slow but continuous elevation of serum creatinine was registered eventually led to anuria, requiring emergent hemodialysis. The non-obstructing nephropathy is an unusual complication of the disease course, therefore we briefly reviewed the published data on abdominal desmoid tumors and critically analyzed the relation with kidney injury.

#

Дезмоидните тумори са особени мезенхимни неоплазми. Те могат да се разпространяват в околните тъкани, но не са склонни да метастазират.

Представяме случай на 66-годишна жена, насочена за оценка на палпируема туморна маса в лявата част на корема. Образните изследвания показват тумор с диаметър 22 cm, разположен под диафрагмата, ретроперитонеално и интраабдоминално. Ултразвуковото изследване с контраст показаха силно нехомогенно артериално свръхусилване, последвано от персистиращо усилване във венозната фаза. Хистологията от дебелоиглена биопсия установи десмоиден тумор с пролиферативна активност 20% (Ki-67). Лезията се определи като спорадична и неоперабилна. По време на проследяването на пациента се регистрира бавно, но непрекъснато повишаване на

серумния креатинин, което в крайна сметка доведе до анурия, изискваща спешна хемодиализа. Необструктивната нефропатия е необичайно усложнение в хода на това заболяване, затова прегледахме накратко публикуваните данни за абдоминални дезмоидни тумори и критично анализирахме връзката им с бъбречно увреждане.

9. First report of rhino-orbital-cerebral mucormycosis after COVID-19 infection in Bulgaria

Niyazi, D., Toncheva, B., Tonchev, T. Dzhenkov D, Kalchev, K., Stoeva, T. Future Microbiology, 2022, 17(14), pp. 1107–1113

Mucormycosis is a relatively rare infection but with a high mortality rate due to the difficult and time-consuming diagnostic and therapeutic process. The authors present the first case of rhino-orbitalcerebral mucormycosis, histologically and microbiologically proven, in a patient after COVID-19 infection in Bulgaria.

#

Мукормикозата е относително рядка инфекция, но с висока смъртност поради трудния и отнемащ време диагностичен и терапевтичен процес. Представяме първия хистологично и микробиологично доказан случай на рино-орбитална мозъчна мукормикоза в България, при пациент след инфекция с COVID-19.

10. The challenge to prove a rare cause of secondary arterial hypertension. A case report of a pediatric renal solitary fibrous tumor.

Ganeva, K., Shivachev, P., Anakievski, D. Kalchev K, Balev, B., Iotova, V. The Turkish journal of pediatrics, 2022, 64(4), pp. 759–765

Background. Childhood hypertension is getting more attention in recent years. We present a case report of a rare cause of secondary arterial hypertension in a teenage girl - a solitary fibrous tumor of the kidney. The case demonstrates that standard imaging techniques, computed

tomography and magnetic resonance imaging, are not fully reliable in the diagnosis of renovascular hypertension.

Case. A 15-year old girl was admitted to the Pediatric Department because of episodes of stiffness in the limbs, accompanied by pale skin and lips, dated 4 months back. During these episodes, high blood pressure up to 160/100 mmHg was measured. A 24-hour blood pressure monitoring demonstrated arterial hypertension stage II. Renovascular hypertension was suspected, but the computed tomography examination of the abdomen showed normal-sized renal arteries. In the left kidney hilum, an intraparenchymal formation was discovered. The data presented a non-specific lesion with a wide differential diagnosis. Given the fact that the patient had been treated with an ACE-inhibitor, serum renin level could not be correctly interpreted. The lesion was removed through a laparoscopic intervention. Intraoperatively, the tumor was compressing a small intra-renal vessel - a finding that hadn't been discovered by the previous imaging studies. The final pathologist diagnosis was: solitary fibrous tumor. During the next six months of follow-up, the maximal blood pressure values of the patient were up to 120/80 mmHg.

Conclusions. Solitary fibrous tumors of the kidneys are infrequent in children. The presented case displays a rare form of initial clinical manifestation of this tumor. It is also a demonstration that standard imaging techniques are not able to get a precise visualization of the small intra-renal vessels. At the same time, the decision of whether or not to perform a more invasive procedure should be based on the clinical conditions and risks of the individual patient.

#

Предистория. Детската хипертония привлича все повече внимание през последните години. Представяме случай на рядка причина за вторична артериална хипертония при подрастващ - солитарен фиброзен тумор на бъбрека. Случаят показва, че стандартните образни техники - компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс, не са напълно надеждни при диагностицирането на реноваскуларна хипертония.

Случай. Момиче на 15 години постъпва в Детско отделение с епизоди на скованост на крайниците, придружени от бледост на кожата и устните, с давност 4 месеца. По време на тези епизоди е измерено високо артериално налягане - до 160/100 mmHg. При 24-часово мониториране на артериалното налягане се установява артериална хипертония II стадий. Има съмнение за реноваскуларна хипертония, но компютърната томография на корема показва нормални размери на бъбречните артерии. В хилуса на левия бъбрек се

открива интрапаренхимна формация, представена като неспецифична лезия с широка диференциална диагноза. Поради факта, че пациентът е лекуван с ACE-инхибитор, нивото на серумния ренин не може да бъде интерпретирано правилно. Лезията е отстранена чрез лапароскопска интервенция. Интраоперативно туморът притиска малък вътребъбречен съд - находка, която не е била открита от предишните образни изследвания. Окончателната хистологична диагноза е солитарен фиброзен тумор. През следващите шест месеца на проследяване максималните стойности на кръвното налягане на пациента са до 120/80 mmHg.

Изводи. Солитарните фиброзни тумори на бъбреците не са чести при деца. Представеният случай показва рядка форма на начална клинична изява на този тумор. Това показва също, че стандартните образни техники не са в състояние да дадат прецизна визуализация на малките интрааренални съдове. В същото време решението дали да се извърши или не по-инвазивна процедура трябва да се основава на клиничните състояния и рисковете на отделния пациент.

11. Renal hemangiopericytoma in 15 year old female-treated laparoscopically.

Anakievski, D., Kalchev, K. Urology Case Reports, 2020, 31, 101132

Hemangiopericytoma (HPC) is rare in the urogenital system, most frequently occurs in the pelvis, head and neck, and meninges, it is extremely rare in the kidney. US, CT, or MRI do not show any specific sign of renal HPC that might aid in the differential diagnosis with other renal tumors, that's why almost all cases are diagnosed after pathological results. The majority of cases are identified in patients with an unspecific clinical manifestations associated with hematuria or hypertension, hypoglycemia or additional paraneoplastic syndromes. Here we present a rare case of hemangiopericytoma in 15 year old female, with drug refractory hypertension.

#

Хемангиоперицитомът (HPC) е рядък в урогениталната система. Най-често се среща в таза, главата, шията и менингите, изключително рядък е в бъбреците. УЗИ, КТ или ЯМР не показват никакви специфични белези на бъбречен HPC, които да помогнат при диференциалната диагноза с други бъбречни тумори, ето защо почти всички случаи се

диагностицират след биопсично изследване. По-голямата част от случаите се установяват при пациенти с неспецифични клинични прояви, свързани с хематурия или хипертония, хипогликемия или допълнителни паранеопластични синдроми. Тук представяме рядък случай на хемангиоперицитом при 15-годишно момиче с лекарствено рефрактерна хипертония.

II. Резюмета на научни трудове към точка Г7 от академичната справка:

1. The role of ageing, inflammation and maspin in the early stages of prostatic malignant transformation

A Otsetov, K Kalchev, A Hinev, A Wanders. International Journal of Clinical Oncology and Cancer Research 2017;2 (4), 93-98

Prostate cancer (PCa) progression is an intricate step-wise process, starting from malignant transformations in the benign prostatic epithelium. The hallmark of PCa is the long period of its development from premalignant transformations in the benign prostatic epithelium towards clinically active carcinoma. Along with the age, inflammation, race and genetics, which are well-recognized risk factors for prostatic carcinoma, epigenetics play also a significant role in the initiation and progression of prostatic carcinoma. DNA methylation in the CpG gene islands is a key player in the regulation of gene expression and silencing, and significantly contributes to the disease development. Progression of cancer is associated with the loss of several tumor suppressor genes such as Maspin through mutations or epigenetic silencing. Epigenetic silencing of Maspin seems to be one of the earliest somatic change, contributing to the development of prostatic carcinoma in the human prostate.

#

Прогресията на простатния карцином (ПК) е сложен поетапен процес, започващ от злокачествени трансформации в доброкачествения простатен епител. Отличителен белег на ПК е дългият период на неговото развитие от премалигнени трансформации в доброкачествения простатен епител до клинично активен карцином. Наред с възрастта, възпалението, расата и генетичните особености, които са добре познати рискови

фактори за карцином на простатата, епигенетиката също играе важна роля в началото и прогресията на карцинома на простатата. Метилирането на ДНК в CpG генните острови е ключов играч в регулирането на генната експресия и заглушаване и значително допринася за развитието на болестта. Прогресията на рака е свързана със загубата на няколко туморни супресорни гена като Maspin чрез мутации или епигенетично заглушаване. Епигенетичното заглушаване на Maspin изглежда е една от най-ранните соматични промени, допринасящи за развитието на простатен карцином при човека.

2. Elevation of PSA Levels 9 Months after Radical Prostatectomy—A Rare Case of Testicular Metastasis, Secondary to Prostatic Adenocarcinoma.

A Otsetov, K Kalchev, N Takova, A Hinev. J Clin Chem Lab Med 2017;1 (107), 2: 1000107

Prostatic adenocarcinoma (PCa) is one of the major contributors to malignancy in men worldwide and second leading cause of cancer death after lung cancer. PCa is an aggressive disease and shows a strong predilection to metastasize into the bones and pelvic lymphatic nodes. In contrast, the metastatic spreads into testicles are rare, accounting up to 4% of all prostate cancer (PCa) cases. Here we present a case from our practice of unilateral testicular metastasis, developed secondary to prostatic carcinoma and diagnosed 6 months after radical prostatectomy. A 69-year-old man presented to our outpatient department for regular follow-up 9 months after radical prostatectomy. The final pathological diagnosis demonstrated pT2b N0M0, Gleason 4+3. His preoperative PSA was 11.2 ng/ml. Preoperative imaging (CT and bone scan) was negative for distant metastases. Nine months later, he presented in our outpatient clinic with left painless testicular swelling. The metastatic work-up, including CT, was negative. However, his serum PSA levels reached 2.09 ng/ml compared with postoperative values 0.04 ng/ml. Testicular ultrasound demonstrated heterogeneous mass in left testicular parenchyma. The postoperative elevation of PSA with ultrasonographic findings suggested that it might be a metastasis, originating from the primary PCa. The left inguinal orchiectomy confirmed our primary preliminary diagnosis. We present a rare case of left testicular metastasis from prostatic adenocarcinoma nine months after radical prostatectomy.

#

Простатният карцином (ПК) е една от основните причини за злокачествено заболяване при мъжете по света и втората водеща причина за смърт от рак след рака на белия дроб. ПК е агресивно заболяване и показва силна склонност към метастазиране в костите и тазовите лимфни възли. Обратно, метастазите в тестисите са редки и представляват до 4% от всички случаи на рак на простатата. Тук представяме случай от нашата практика на едностранна тестикуларна метастаза на простатен карцином, диагностицирана 6 месеца след радикална простатектомия. 69-годишен мъж постъпи в нашата амбулатория за редовно проследяване 9 месеца след радикална простатектомия. Крайната патологична диагноза показва pT2b N0 M0, Gleason 4+3. Предоперативният му PSA е 11,2 ng/ml. Предоперативната образна диагностика (СТ и костно сканиране) е отрицателна за далечни метастази. Девет месеца по-късно той постъпва в нашата амбулаторна клиника с безболезнен оток на левия тестис. Метастатичното изследване, включително КТ, беше отрицателно. Серумните му нива на PSA обаче достигат 2,09 ng/ml в сравнение със следоперативни стойности от 0,04 ng/ml. Ултразвукът на тестисите показва хетерогенна маса в левия тестикуларен паренхим. Постоперативното повишаване на PSA с ултразвукови находки предполага, че това може да е метастаза, произхождаща от първичния ПК. Лявата ингвинална орхиектомия потвърди нашата първична предварителна диагноза. Представяме рядък случай на метастази в левия тестис от аденокарцином на простатата, девет месеца след радикална простатектомия.

3. Relevance of CMV DNA Detection in Symptomatic Children up to 3 Months of Age.

*Zhivka Stoykova, Liliya Ivanova, Diana Yordanova, Snejinka Cvetkova, **Kalin Kalchev**. C. R. Acad. Bulg. Sci. , vol. 75, no. 8, pp. 1195–1201, Aug. 2022.*

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent cause of congenital infection worldwide. The burden of disease related to congenital CMV (cCMV) is substantial, as it is the leading cause of sensorineural hearing loss and an important cause of neurodevelopmental disabilities in children. Despite its clinical significance, cCMV infection often goes undetected because the majority of infected infants are asymptomatic at birth and screening programmes have not been implemented

in any country. The aim of this study is to define the role of CMV in congenital and early postnatal morbidity in clinically relevant symptomatic children up to 3 months of age in Varna region, comparatively in ELISA (anti CMV IgM/IgG) and PCR. We found CMV DNA in 12 out of 50 tested children (24%, 95% CI: 12.16–35.84%). The viral load ranged in 65–1 628 879 IU/ml, average viral load 144 707.2 IU/ml. It is important to note that only half of the PCR positive children 6/12 (50%) had an anti CMV IgM positive result. Our data demonstrate that serological tests defining active CMV infection with CMV IgM detection are not sufficiently indicative in all newborns, and it is therefore mandatory to conduct modern PCR for all relevant infants after birth.

#

Цитомегаловирусът (CMV) е най-честия причинител на вродена инфекция в световен мащаб. Тежестта на заболяването, свързано с вродена CMV (сCMV), е значителна, тъй като е водещата причина за невросензорна загуба на слуха и важна причина за увреждания на неврологичното развитие при деца. Въпреки клиничното си значение, вродената CMV инфекция често остава неоткрита, тъй като по-голямата част от заразените бебета са асимптоматични при раждането, а програми за скрининг не се прилагат в нито една страна. Целта на това изследване е да се определи ролята на CMV във вродената и ранна постнатална заболеваемост при клинично значими симптоматични деца до 3-месечна възраст във Варна, сравнително в ELISA (anti CMV IgM/IgG) и PCR. Открихме CMV ДНК при 12 от 50 тествани деца (24%, 95% CI: 12,16–35,84%). Вирусният товар варира в 65–1 628 879 IU/ml, среден вирусен товар 144 707,2 IU/ml. Важно е да се отбележи, че само половината от PCR-позитивните деца 6/12 (50%) имаха анти-CMV IgM положителен резултат. Нашите данни показват, че серологичните тестове, определящи активна CMV инфекция с откриване на CMV IgM, не са достатъчно показателни при всички новородени и следователно е задължително провеждането на PCR при всички суспектни бебета след раждането.

4. Localised, Isolated Amyloidosis of the Nose and Paranasal Sinuses.

Iliev G, Ivanova P, Kerimov K, Genova P, Kalchev K. J Otolaryng Head Neck Surg 2019, 5: 025

Amyloidosis is mainly a systemic disease, hence primary localised amyloidosis of the nose and sinuses may occur. Symptoms may include epistaxis, nasal obstruction, facial deformity and vision changes. We present a case of isolated, localised sinonasal amyloidosis in 81-year old woman and a brief literature review. After an extensive evaluation process and a histology verification the final diagnosis was concluded – sinonasal amyloidosis. Treatment with radiotherapy showed excellent outcomes as the process was halted and the patient reported improved breathing. Localised amyloidosis is a benign, slowly growing process. Although it is a rare condition, nasal amyloidosis must be considered in the differential diagnosis of nasal obstruction.

#

Амилоидозата е най-вече системно заболяване, въпреки че може да възникне и като първично локализирана амилоидоза на носа и синусите. Симптомите могат да включват епистаксис, назална обструкция, деформация на лицето и промени в зрението. Представя се случай на изолирана, локализирана синоназална амилоидоза при 81-годишна жена и кратък преглед на литературата. След обстоен процес на оценка и хистологично потвърждение е поставена окончателната диагноза - синоназална амилоидоза. Лъчетерапията показва отлични резултати, тъй като процесът е спрял и пациентът съобщава за подобро дишане. Локализираната амилоидоза е доброкачествен, бавно развиващ се процес. Въпреки че е рядко състояние, назалната амилоидоза трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на назалната обструкция.

5. Approaches for specific prophylaxis of cytomegalovirus infection.

Stoykova Zh, Ivanova L, Kostadinova Ts, Tsaneva-Damyanova D, Kalchev K. Медицински преглед, ЦМБ, 2018, Volume 55(2):18-21.

In the scientific literature cytomegalovirus (CMV) is discussed as a candidate for eradication from the human population through specific prophylaxis. The problem of the CMV infection is becoming more and more relevant with the development of transplantology and the increase of the proportion of immunononcompetent individuals in the population. In addition, the virus continues to take first place as a cause of congenital infection worldwide. Over the last four

decades, five major strategic approaches have been developed in an attempt to create a CMV vaccine: 1) Development of a live attenuated vaccine; 2) Development of recombinant viral vaccine; 3) Development of a subunit vaccine; 4) Development of a peptide vaccine; 5) Development of a DNA vaccine. Each of these approaches has its advantages and disadvantages, which we summarize in this article.

#

В научната литература цитомегаловирусът (CMV) е обсъждан като кандидат за ерадикация от човешката популация чрез специфична профилактика. Проблемът CMV инфекция става все по-актуален с развитието на трансплантологията и нарастването дела на имунонекомпетентните индивиди в популацията. Освен това вирусът продължава да заема първо място като причина за конгенитални инфекции по света. През последните 4 десетилетия в опитите за създаване на CMV ваксина са оформени 5 главни стратегически подхода: 1) Разработване на жива атенюирана ваксина; 2) Разработване на рекомбинантна вирусна ваксина; 3) Разработване на субединична ваксина; 4) Разработване на пептидна ваксина; 5) Разработване на ДНК ваксина. Всеки от тези подходи има своите предимства и недостатъци, които резюмираме в представения обзор.

6. Bladder leiomyosarcoma with total laparoscopic intracorporal orthotopic management- case report.

Anakievski, D., Kalchev, K. Urology Case Reports, 2020, 28, 101019

Bladder leiomyosarcoma is a rare malignancy, it's nonurothelial tumors and account less than 5% of all bladder malignancies. Because of the very low incidence less than 200 cases reported in the literature, etiology is still little known, also there is lack of consensus regarding definitive treatment for this rare tumors. The most common clinical presentation is gross hematuria, which is reported in 81% of cases, followed by pollakiuria (28%) and dysuria (19%), respectively. Herein, we present the case of a patient diagnosed with a bladder leiomyosarcoma and treated with laparoscopic radical cystoprostatectomy and totally intracorporal orthotopic ileal diversion.

#

Лейомиосаркомът на пикочния мехур е рядко злокачествено заболяване. Това са неуротелни тумори и представляват по-малко от 5% от всички злокачествени заболявания на пикочния мехур. Поради много ниската честота - по-малко от 200 случая, докладвани в литературата, етиологията все още е малко известна. Освен това липсва консенсус относно дефинитивното лечение на тези редки тумори. Най-честата клинична изява е макрохематурия, която се съобщава в 81% от случаите, следвана съответно от полакиурия (28%) и дизурия (19%). Тук представяме случай на пациент, диагностициран с лейомиосарком на пикочния мехур, лекуван с лапароскопска радикална цистопростатектомия и тотална интракорпорална ортотопична илеална деривация.

7. Endocrine implications in male breast cancer in Bulgaria.

M.B. Vasileva A.A. Konsoulova-Kirova, K. Kalchev, A. Yordanov, S. El Shemeri, S.A. Strashilov, S.I. Maslyankov, K.G. Angelov, D. Kostova-Lefterova, Y. Marincheva. Annals of Oncology 2019, Vol. 30, SUPPLEMENT 3, iii12-iii13

Background: The vast majority of male breast cancers (male BC) are luminal-like hormone receptor (HR) positive invasive ductal carcinomas. After surgery, endocrine treatment (ET) therefore should be the mainstay in both adjuvant and metastatic setting. According to the RARECAREnet study, 5-year relative survival until 2007 in Bulgarian male BC patients is 59%, compared to 77 % on average for Europe. We therefore analyze available data from the National Cancer Registry to identify reasons for these low survival rates and aim to assess the role of ET in the management of male BC patients in Bulgaria. Methods: This is a retrospective population based study of all 521 male BCs (520 patients, one had bilateral BC), diagnosed between 2002 and 2013 in Bulgaria. Data was collected from the National Cancer Registry. To compare trends in the use of ET, numbers were divided in two time intervals (2002-2007 and 2008 – 2013) and data about ET were recorded and analyzed. Results: Median age of all 243 patients, diagnosed in the period 2002-2007 was 65 years; for the 278 patients, diagnosed in 2008-2013 median age was 66.6 years. Data for hormone receptors (HR) were available in 118/243 (84.7%) male BCs for the first time interval and in 156/278 (80.8%) for the second. HR positivity (ER β or ER/PR β) was considered as indication for endocrine treatment (ET), both adjuvant (ADJ) or in the metastatic

setting. Data on HR positivity, M status and ET are shown in Table. Conclusions: As a rare disease, management of male BC is suboptimal in Bulgaria. Despite the fact that male BC is predominantly endocrine-responsive disease, in Bulgaria ET is still largely underused, both in the adjuvant and in the metastatic setting. Still, there is a clear trend towards an increase in the use of adjuvant ET, but unfortunately this is not seen in the metastatic setting. The underuse of ET might be one of the reasons for the shorter survival of Bulgarian male BC patients. We hope that identification of the problem after analysis of available data from the National Cancer registry, together with improvement of the knowledge about male BC might serve as first steps towards better management of this rare disease.

#

Предистория: По-голямата част от случаите на рак на млечната жлеза (РМЖ) при мъжете са подобни на луминален хормон-рецептор позитивни инвазивни дуктални карциноми. Ето защо, след хирургичната, ендокринната терапия (ЕТ) трябва да бъде основен метод както за адювантно лечение, така и при метастатична болест. Според проучването RARECAREnet 5-годишната относителна преживяемост до 2007 г. при българските мъже с РМЖ е 59%, при 77% средно за Европа. Ето защо ние анализираме наличните данни от Националния раков регистър, за да идентифицираме причините за тези ниски нива на преживяемост и се стремим да оценим ролята на ЕТ в лечението на мъже пациенти с РМЖ в България.

Методи: Това е ретроспективно популационно проучване на всички 521 случая на РМЖ при мъже (520 пациенти, един с двустранен РМЖ), диагностицирани между 2002 г. и 2013 г. в България. Данните са събрани от Националния раков регистър. За да се сравнят тенденциите в използването на ЕТ, числата са разделени на два времеви интервала (2002-2007 г. и 2008 – 2013 г.) и данните за ЕТ са записани и анализирани.

Резултати: Средната възраст на всички 243 пациенти, диагностицирани в периода 2002-2007 г. е 65 години; за 278 пациенти, диагностицирани през 2008-2013 г. средната възраст е 66,6 години. Данните за хормоналните рецептори (HR) са налични при 118/243 (84,7%) мъжки РМЖ за първия интервал от време и при 156/278 (80,8%) за втория. Положителният HR статус (ER \uparrow или ER/PR \uparrow) се счита за индикация за ендокринно лечение, както адювантно (ADJ), така и при метастатично лечение. Данните за положителния HR статус, M-стадия и ЕТ са показани в таблица.

Заключения: Като рядко заболяване, лечението на мъжкия РМЖ е неоптимално в България. Въпреки факта, че мъжкият РМЖ е предимно ендокринно-чувствително заболяване, в България ЕТ все още се използва в голяма степен недостатъчно, както за адювантно лечение, така и за лечение на метастатични случаи. Все пак има ясна тенденция към увеличаване на употребата на адювантна ЕТ, но за съжаление това не се наблюдава при метастатични случаи. Недостатъчното използване на ЕТ може да е една от причините за по-кратката преживяемост на българските мъже с РМЖ. Надяваме се, че осветляването на проблема след анализ на наличните данни от Националния раков регистър, заедно с подобряването на знанията за РМЖ при мъжете може да стане първа стъпка към по-добро справяне с това рядко заболяване.

8. Right atrium giant blood cyst in a young female with acute pericarditis, complicated with fatal cardiac tamponade.

Angelov, A., Yotov, Y., Kalchev, K., Kunchev, O. International Journal of Cardiology, 2013, 163(2)

We report an extremely rare case of RA blood cyst in a patient with acute exudative pericarditis, complicated with fatal cardiac tamponade. To our knowledge, this is the first case reported in the literature with this complication of giant cardiac BC.

#

Представяме изключително рядък случай на гигантска киста на дясното предсърдие при пациент с остър ексудативен перикардит, усложнен с фатална сърдечна тампонада. Доколкото ни е известно, това е първият случай, описан в литературата с това усложнение на гигантска сърдечна киста.

9. Real time quantitative PCR as detection method for CMV reactivation in patients with lymphomas – a single-center experience

Zhivka Stoykova, Tsvetelina Kostadinova, Tatina Todorova, Lilya Ivanova, Kalin Kalchev, Ilina Micheva. Acta microbiologica bulgarica, 2023; 39 (под печат)

Cytomegalovirus (CMV) becomes an important pathogen in individuals whose immune system is compromised like patients with various types of lymphomas.

Our goal was to estimate the deal of CMV reactivation in RT PCR during the treatment course, considering the seroprevalence of 49 patients with lymphomas from Clinic of Hematology “St. Marina” University Hospital, Varna.

We used commercial ELISA and quantitative RT-PCR for CMV detection.

We found 90% (95% CI: 78.9% - 97%) of the patients anti-CMV IgG positive. In addition, we found 10% (95% CI: 1.6% - 18.3%) of them PCR positive (range 2 332 - 5 688 IU/ml). The highest viral loads were detected in 3 patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), histologic variant "diffuse B-cell giant cell lymphoma".

Conclusion: Approximately 10% of patients with ML reactivate their latent CMV infection during the treatment of the main disease. Because IgM alone cannot serve as a reactivation marker, qRT-PCR is a reliable method for early identification of CMV reactivation and would assist for better management and prevention of complications in this high risk group of patients.

#

Цитомегаловирусът (CMV) е важен патоген за пациенти, чиято имунна система е компрометирана, като пациентите с различни видове лимфоми.

Поставихме си за цел да определим CMV заразеността при 49 пациенти с лимфоми, хоспитализирани в Клиника по Хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна и да оценим честотата на реактивация на CMV по време на лечението на основното заболяване.

Използвахме търговски ELISA и количествен PCR в реално време за откриване на CMV-DNA.

Установихме, че 90% (95% CI: 78,9% - 97%) от пациентите с диагноза лимфом са анти-CMV IgG положителни. Намерихме 10% (95% CI: 1,6% - 18,3%) от тях положителни и в PCR (диапазон 2 332 - 5 688 IU/ml). Най-високи вирусни товари бяха установени при

трима пациенти с неходжкинов лимфом (НХЛ), хистологичен вариант „дифузен В-клетъчен гигантоклетъчен лимфом“.

Заклучение: Приблизително 10% от пациентите с малигнени лимфоми реактивират своята латентна CMV инфекция по време на лечението на основното заболяване. Тъй като само IgM не може да служи като маркер за реактивиране, qRT-PCR е надежден метод за ранно идентифициране на CMV реактивация и би помогнал за по-доброто справяне с усложненията при тази високорискова група пациенти.

III. Резюмета на научни трудове към точка Г8 от академичната справка:

1. Correlation analysis of prostate cancer incidence and mortality worldwide, in Europe and in Bulgaria

Kalchev K. Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series. 2020:25(2)30-34.

An in-depth overview of the prostate cancer incidence and mortality rates, based on the geographical location, race and ethnicity on global, European and national scales, shows ambiguous, incompatible and sometimes unreliable data. The aim of this study is to analyze the incidence and mortality rates worldwide, in Europe and in Bulgaria. Data from global databases (Globocan) and the National Statistical Institute of Bulgaria are used. The global incidence and mortality rates of prostate cancer correlate with age. The median age at the time of the diagnosis is 66 years. International trends in prostate cancer incidence and mortality have varied significantly in recent years, closely related to the PSA screening used for early detection of the disease, mostly in the Western countries. Data sources show a discrepancy in the incidence and mortality rates in men of different races and geographical origins. This confirms the role of genetic factors in the pathogenesis of prostate cancer. Discrepancies between men of the same race and ethnicity, living in different countries, suggests that other factors such as diet and socioeconomic status, different methods of diagnosis and treatment are also important. The highest incidence rate is expected in the developed countries and the highest mortality rate in the developing countries.

#

Задълбоченият преглед на данните за заболяемост и смъртност от простатен карцином въз основа на географското местоположение, раса и етническа принадлежност в световен, европейски и национален мащаб показва разнопосочна, несъвместима, а в някои случаи ненадеждна информация. Целта на това проучване е да се анализират данните за заболяемостта и смъртността при простатен карцином в света, Европа и България. За целта ще се използват данни от световни бази данни (Globocan) и от нашия Национален статистически институт. Честотата и смъртността от простатен карцином в световен мащаб корелират с увеличаването на възрастта, като средната възраст към момента на поставяне на диагнозата е 66 години. Тенденциите за честотата на заболяемостта и смъртността от простатен карцином варират значително в международен план през изминалите години и са тясно свързани с използването на PSA скрининга за ранно откриване на болестта, особено в западните страни. Публикуваните данни показват, че има разлики в заболяемостта и смъртността при мъжете от различните раси и географски произход, което потвърждава ролята на генетичните фактори за патогенезата на простатния карцином. Различия между мъжете от една и съща раса и етническа принадлежност, които живеят в различни страни, предполага, че са замесени и други фактори, като хранителен режим и социално-икономически статус, разликите в методите на диагностика и лечение. Прогнозите са заболяемостта да остане най-висока в развитите страни, а смъртността да е най-висока в развиващите се страни.

2. The role of RIP3 in prostate cancer.

Kalchev K. *Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series.* 2020:25(1)30-33

The process of necroptosis and its role in tumors with different locations have been studied in detail in the last few years. However, not much is known about its significance for prostate cancer, perhaps because necrosis is a rare morphological phenomenon in the prostate. In this study, we quantify the expression of the necroptosis marker RIP3 in tumor and non-tumor glands

in cases of prostate cancer and analyze its correlation to some morphological parameters and patients' survival rate.

#

Процесът на некроптоза и неговата роля при тумори с различни локализации се проучва детайлно през последните години. За значението ѝ за простатния карцином обаче все още не се знае много, може би защото некрозата е рядък морфологичен феномен в тази локализация. При това проучване сме оценили количествено експресията на маркера за некроптоза RIP3 в туморни и нетуморни жлези при случаи на простатен карцином и сме анализирали връзката ѝ с някои морфологични показатели и преживяемостта на пациентите.

3. Necroptosis – molecular mechanisms and its role in malignant tumors.

*N Stefanova, M Tzaneva, **K Kalchev**, M Bogdanova. Varna Medical Forum 2017;6 (2), 72-77*

Necroptosis is a type of alternative cell death which can be triggered by extracellular apoptotic stimulation in cells with suppressed apoptosis. It is an important and vertebrate-specific mechanism that has arisen most likely as an additional defense against immune cells and pathogens resistant to apoptosis. The two types of cell death: apoptosis and necroptosis are regulated by different signal pathways, but they have common inducers like reactive oxygen species (ROS), depletion of ATP and DNA-damaging agents. Induction of necroptosis can be an effective therapeutic strategy in the treatment of malignant tumors. A more detailed study is needed about the signal pathways in necroptosis, this will help determining the targets of necroptosis and creating new antitumor agents.

#

Некроптозата е вид алтернативна клетъчна смърт, която се наблюдава при екстрацелуларна апоптотична стимулация в клетки с потисната апоптоза. Тя е важен и специфичен за гръбначните животни механизъм, възникнал най-вероятно като допълнителна защита срещу имунни клетки и патогени устойчиви на апоптоза. Двете форми на клетъчна смърт: некроптоза и апоптоза, се контролират от различни сигнални пътища, но имат общи инициатори като реактивни кислородни радикали (ROS),

изчерпване на АТФ и ДНК-увреждащи агенти. Индуцирането на некроптоза може да бъде ефикасна терапевтична стратегия при лечението на злокачествени заболявания. По-детайлното проучване на сигналните пътища на некроптозата е от важно значение при определяне на таргетите на некроптозата и за създаването на нови противотуморни средства.

4. **Postpartum sudden death by right atrial cyst.**

D. Radoinova, K. Kalchev, A. Angelov, Y. Yotov, P. Shivachev. Acta morphologica et anthropologica, 2012:9:196-200.

Heart cysts are usually congenital. They are asymptomatic and thus found incidentally in relation to other conditions. Sometimes their size determines life-threatening complications. Surgical treatment is successful. We represent a case with a fatal outcome in a 28-years-old woman who had given birth by Caesarean section. The patient had been hospitalized 13 days after delivery in relation to sudden chest pain, fever and ultrasonographic examination that revealed pericardial effusion and a cystic formation of the right atrium. She had died suddenly on the second night of hospitalization before transfer into cardiac surgery department for further diagnostic procedures and surgical treatment. At autopsy a ruptured cyst of the right atrium and interatrial septum with relative tricuspid valve stenosis, pericarditis, myocarditis, haemorrhage in rupture and cardiac tamponade had been found.

#

Сърдечните кисти обикновено са вродени. Те са асимптоматични и затова се откриват случайно във връзка с други състояния. Понякога размерът им определя животозастрашаващи усложнения. Хирургичното лечение е успешно. Представяме случай с летален изход при 28-годишна жена, родила с цезарово сечение. Пациентката е хоспитализирана 13 дни след раждането във връзка с внезапна гръдна болка, температура и ултразвуково изследване, което разкрива перикарден излив и кистозна формация на дясното предсърдие. Умира внезапно през втората нощ от хоспитализацията, преди да бъде преместена в отделението по кардиохирургия за допълнителни диагностични процедури и хирургично лечение. При аутопсията е установена руптурирала киста на

дясното предсърдие и междупредсърдната преграда, с относителна стеноза на трикуспидалната клапа, перикардит, миокардит, кръвоизлив при руптура и сърдечна тампонада.

5. **Chromogranin A Expression in Diffuse Gastric Carcinoma.**

M. Tzaneva, D. Dzhenkov, K. Kalchev. Acta morphologica et anthropologica, 2010:15:100-104.

Gastric carcinoma is divided into two main histological types, intestinal and diffuse type on the basis of their tendency of glandular formation. The diffuse type has been further subdivided into three types: desmoplastic, signet ring and anaplastic variant. The aim of this study was to elucidate the morphology of the acinar and ribbon-like structures, appearing in the tumor tissue of some diffuse gastric carcinoma by histochemical, immunohistochemical and electron microscopic techniques. Acinar and ribbon-like structures were found in eight cases (four desmoplastic and four mixed) from out twelve diffuse gastric carcinomas. Immunohistochemistry revealed that these structures were chromogranin A positive and they were localized in the submucosa and mainly in muscularis propria. The tumor cells in the mucosa contained PAS-positive mucus. Electron microscopically, the structures were composed of endocrine cells, which contained numerous pleomorphic or oval endocrine granules. We conclude that some diffuse gastric carcinomas acquire endocrine phenotype in the process of the gastric carcinogenesis.

#

Стомашният карцином се разделя на два основни хистологични типа, интестинален и дифузен тип, въз основа на способността им да образуват жлези. Дифузният тип е допълнително разделен на три подтипа: дезмопластичен, пръстеновидноклетъчен и анапластичен вариант. Целта на това изследване е да се изясни морфологията на туморните ацинарните структури и повлеклата при някои дифузни стомашни карциноми чрез хистохимични, имунохистохимични и електронномикроскопски техники. Ацинарни структури и повлекла бяха открити в осем случая (четири дезмопластични и четири смесени) от дванадесет дифузни стомашни карцинома. Имунохистохимично са

положителни за хромогранин А, локализирани в субмукозата и основно в собствения мускулен слой. Туморните клетки в лигавицата съдържат PAS-позитивна слуз. Електронномикроскопски, структурите са представени от ендокринни клетки, които съдържат множество плеоморфни или овални ендокринни гранули. Стигаме до заключението, че част от дифузните стомашни карциноми придобиват ендокринен фенотип в процеса на стомашна карциногенеза.

6. Talipes equinovarus (pes equinovarus congenitus) and congenital cholesteatoma.

M. Milkov P.Nedev, I. Kosev, G. Iliev, K. Kerimov, K. Kalchev. Oto-Rhino-Laryngology International Bulletin, 2009, volume 4

A clubfoot, or congenital talipes equinovarus is a congenital deformity, involving one foot or both. The aetiology of congenital clubfoot is unclear. In the past, congenital clubfoot was thought to be a result of the way the foetus' foot position in the uterus. Although studies on populations, families and twins suggest a genetic component. The term talipes is from Latin: talus - ankle, pes – foot, equinos - a horse and varus – turned inwards. We represent a case a 12-years-old child with a congenital exteriorized cholesteatoma, combined with talipes equinovarus.

#

Talipes equinovarus е конгенитален деформитет, който се явява извиване навътре на едното или двете ходила. Етиологията на изкривените стъпала е недостатъчно изяснена. В миналото се е предполагало, че причината е свързана с неудобното положение на плода в матката. Въпреки това, изследванията върху фамилии и близнаци предполагат генетична генеза на състоянието. Терминът „talipes equinovarus” произлиза от латински: „talus” (глезен), „pes” (стъпало), „equinos” (кон) и „varus” (обърнат навътре). Представяме случай на talipes equinovarus, съчетан с вроден екстериоризирал холестеатом при дванадесетгодишно дете.

IV. Резюмета на научни трудове към показателя от академичната справка: Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“.

1. Beclin 1 – the autophagy regulatory protein.

K Bratoeva, E Dimitrova, A Konsoulova, Ch Bachvarov, G Todorov, K Kalchev ...Varna Medical Forum 2017;6 (2), 114-123

The study of the pro-apoptogenic effects of autophagy is a relatively new area of study, demonstrating that it can exert multifunctional pathogenic roles associated with cell survival and death. Disturbances in autophagy process cause sensitivity to metabolic stress, genome damage, uncontrolled cell proliferation, chemotherapy resistance and survival of cancer cells. Beclin-1 was the first discovered initiating protein with a proven role in regulating autophagy processes, however, demonstrating functional duality in the seective interaction of Beclin-1 with cell homeostasis regulators, death, growth, immune response, viruses, etc. This makes studies of Beclin-1, not only as a specific marker in identifying the regulatory mechanisms involved in these processes, but also as a target molecule for the pharmacological modulation of the clinical course of various diseases.

#

Изучаването на проапоптогенните 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 пролиферация, резистентност към химиотерапия и оцеляване на ракови клетки. Beclin 1 бе първият открит инициращ протеин с доказана роля в регулиране 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 фармакологичното модулиране на клиничното протичане при различни заболявания.

2. How rare are the rare oncological diseases?

Assia Konsoulova, Angel Yordanov, Samar El Shemeri, Kalin Kalchev, Tanya Stoeva, Rositsa Chausheva, Zhivka Dancheva, Hristo Spasov. Journal of rare diseases and orphan drugs 2021; 12(2):19-22)

The technological revolution and the understanding of the molecular genetics, together with the pharmacological industry led to an improvement in the management of many diseases in medicine. In the recent decades, many fatal in the past cancers were cured or turned into chronic diseases. However, this is not always the case in rare oncological diseases. Despite the discrepancy in the different definitions of rare oncological diseases, epidemiological data show that, taken together, the estimated annual incidence of all rare cancers is more than 20% of all cancer diagnoses.

The analysis of rare cancer burden is a key to their better diagnosis, treatment. It is also known that their registration is suboptimal, particularly in the countries of Eastern Europe. The leading problems in oncology are related to the diagnosis and detection of tumors, unlike other rare non-oncological diseases, and this worsens many clinical parameters. It is already known that survival and many clinical outcomes in treatment and follow-up are improved in specialized centers, which is expert management of these patients in specialized centers is highly recommended. A conceptual model for a functioning specialised center has already been elaborated.

#

Развитието на технологиите, молекулярната генетика и фармакологичната индустрия доведе до подобряване на лечебно-диагностичния процес в медицината. В онкологията през последните десетилетия много фатални в миналото диагнози се превърнаха в излечими или хронично протичащи болести. Това обаче не винаги е така при редките онкологични болести. Въпреки разминаването в различните определения за редки онкологични болести, епидемиологични данни сочат, че взети заедно, те съставляват над 20% от всички онкологични диагнози.

Обобщението на данните за тези редки нозологии в онкологията е ключово за тяхната по-добра диагноза и лечение. Известно е и че тяхната регистрация е

субоптимална, особено в страните от Източна Европа. Водещите проблеми в онкологията са свързани с диагнозата и откриването на туморите, за разлика от другите редки неонкологични болести и това влошава много клинични параметри. Вече има данни за удължаване на преживяемостта и подобряване на много клинични резултати при лечение и проследяване в специализирани центрове, поради което експертното поведение в специализирани центрове е силно препоръчително. Вече е изграден и концептуален модел за функциониращ специализиран център, към който да се стремят всички държави.

25.05.2023 г.

Д-р Калин Калчев

