

Резюмета на научните публикации равностойни на хабилитационния труд

Хабилитационен труд – научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. **Мичева И**, Геров В, Димитрова С, Петров Я, Антонов А, Червенков Т, Резник И. Резултати от приложението на автоложна трансплантация на стволови клетки при пациенти с множествен миелом в клиниката по хематология на УМБАЛ „Света Марина“, Варна. Хематология. Том XL VIII, 1-2/2022. (8,6) *Scopus*

С въвеждането на новите терапевтични възможности, изходът на пациентите с мултиплен миелом (ММ) е подобрен значително през последните години. Включването на медикаменти като имуномодулатори и протеазомни инхибитори в индукционната терапия значително увеличава скоростта и дълбочината на постигнатите отговори и води до удължаване на ремисиите и общата преживяемост. Автоложната стволово-клетъчна трансплантация (ASCT) е стандарт в лечението на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом (ММ). Клиничните изпитвания потвърждават полезността на ASCT дори в ерата на новите лекарства.

Целта е да се анализира ретроспективно отговорът, общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS) при пациенти с ММ след проведена ASCT в отделението по трансплантация към УМБАЛ „Света Марина“, Варна за период от 6 години. За посочения период ASCT е приложена при 48 пациента с ММ на средна възраст 60.1 ± 7.4 г. (27 мъже на възраст 59.0 ± 7.7 г. и 21 жени на възраст 61.4 ± 7.0 г.). Спрямо ISS в първи клиничен стадий са 8 пациента, във втори – 18, а в трети – 22. Пред трансплантационно 19 пациенти са постигнали пълен отговор (CR), 6 - много добър парциален отговор (VGPR), 22 - парциален отговор (PR), а един болен е с прогресирало заболяване (PD). Кондициониращият режим е Melphalan 200 mg/m^2 , като при 16,7% от пациентите дозата е редуцирана на 140 mg/m^2 поради бъбречна недостатъчност. Прелети са средно $3.21 \pm 1.19 \times 10^6$ периферни стволови клетки (CD34+)/kg. Средното време за неутрофилно и тромбоцитно възстановяване е 11 ± 1 и 12 ± 1.8 дни, съответно.

След проведената ASCT при 62.5% от пациентите се установява постигнат CR +VGPR. Консолидираща терапия след ASCT е прилагана при 18.8%, поддържаща терапия с Bortezomib при 43.8% и поддържаща терапия с Lenalidomide при 22.9% от пациентите. При медианата на проследяване 25 месеца, медианата на OS и PFS е 68,2 и 38 месеца, съответно. Медианата на OS е значително удължена при пациенти в първи клиничен стадий в сравнение с тези във втори и трети клиничен стадий ($p=0,04$) и при пациенти, които постигат CR+VGPR преди и след ASCT спрямо пациентите с PR ($p=0,02$). Медианата на PFS при пациенти, които постигат CR и VGPR, е значително по-висока в сравнение с пациенти с PR ($p=0,0009$). Вероятността за постигане на 3,5-годишна преживяемост след ASCT за постигналите CR+VGPR е 79,4% спрямо 21,8% за пациентите с по-лош терапевтичен отговор ($P=0.005$).

Резултатите от това ретроспективно проучване потвърждават ефикасността и безопасността на ASCT при пациенти с MM. Постигането на CR+VGPR преди ASCT е фактор за удължена OS и PFS.

2. Т. Стоева, Д. Ниязи, И. Мичева. Инфекции на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания: етиологичен спектър и профил на антибиотична резистентност. Хематология. Том XL VIII, 1-2/2022. (20г.) Scopus

Инфекциите на кръвта са сред най-честите усложнения при пациенти с онкохематологични заболявания (ОХЗ). Въпреки, че се отчита значително намаляване на смъртността в неутропенични пациенти от този тип инфекции от 25% през 70-те години до 6% в последните години поради употребата на широкоспектърни антибиотици и правилното провеждане на антимикуробната химиотерапия, една неблагоприятна последица от това обаче е съвременната тенденция за стабилно увеличаване делът на инфекциите (вкл. тези на кръвта), асоцииращи се с множествено-резистентни бактерии. Целта на изследването е да се проучат етиологичния спектър и антибиотичната резистентност на бактериалните патогени, причинители на инфекции на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания (ОХЗ) от Клиниката по хематология на УМБАЛ“Света Марина“, Варна за шест годишен период (2015 - 2020г.), като се съпоставят резултатите с тези от предходно 5 годишно проучване. В периода 2015 - 2020г. са изследвани 2828 хемокултури на пациенти с ОХЗ. Изолирани са 316

неповтарящи се, клинично значими изолата от 298 пациента. За проучвания период от време, Грам отрицателните бактерии се доказват като причинители на бактериемии в 54.7% от случаите, с водещи видове *E. coli* (14.5%), *Enterobacter spp.* (12%) и *Klebsiella spp.* (10.1%). Грам положителните бактерии се установяват в 37.6%, като стафилококите (22.4%) и ентерококите (9.5%) са най-честите изолати. Делът на ESBLs продуцентите е съответно: 68.8% за *Enterobacter spp.*, 53.3% за *Klebsiella pneumoniae* и 19.5% за *E. coli*. Резистентност към карбапенеми се доказва най-често в изолати *Acinetobacter baumannii* (85.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.8%) и *Klebsiella spp.* (10%). Делът на метицилин – резистентните *S. aureus* (MRSA) и CoNS е съответно 12% и 90%. Не се доказват vancomycin-резистентни ентерококи и стафилококи. Нивото на флуохинолонова резистентност сред ентерококите е между 88% и 100%. Установява се продължаваща тенденция за доминиране на Грам отрицателните бактерии в етиологичния спектър на инфекциите на кръвта в пациенти с ОХЗ, задържащо се високо ниво на ESBL продуценти сред представителите на семейство Enterobacteriaceae и на множество резистентните *Enterococcus faecium*. Установява се висок дял на карбапенем-резистентни *Acinetobacter baumannii*. и метицилин-резистентните CoNS. Нова, негативна тенденция е появата на инвазивни карбапенем-резистентни изолати от семейство Enterobacteriaceae.

3. Митева В, Русева Ц, Червенков Т, Мичева И. Хромозомни нарушения и тяхното предиктивно значение при пациенти с множествен миелом. Медицински преглед. 2022;58(1):38-43 (15т.) *Web of Science (CABI)*

Проведен е ретроспективен анализ на клиничните и лабораторните данни от времето на поставяне на диагнозата, в това число и кариотипите на 110 новодиагностицирани пациенти с ММ за периода 2016-2020 г. Целта на проучването е да се установи честотата на цитогенетичните нарушения и да се оцени тяхното прогностично значение при диагнозата. Проведен е цитогенетичен анализ (ЦГ) на 97 (88%) новодиагностицирани пациенти. Той е успешен при 83 (86%), като при 68 (82%) от тях се установява нормален кариотип, а при 15 (18%) – различни аберации. Проведена е също флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) при 30 пациенти, като при 17 (57%) от тях е приложена комбинацията ЦГ и FISH, а при останалите 13 (43%) – самостоятелно FISH. При 9 (30%)

се открива del(17)(p13), а в останалите случаи резултатът е нормален. Установява се статистически значима разлика в средната преживяемост при пациенти с нормален и патологичен кариотип, съответно 34 и 8 месеца ($p = 0.0493$). Не се установява такава по отношение на средната преживяемост между пациенти с хипердиплоиден и нехипердиплоиден кариотип ($p = 0.3042$). Сред най-често откриваните нарушения са тризомиите, а при един пациент е открита делеция в 8 хромозома, del(8)(p21), за която скорошни данни съобщават за връзка с резистентност към лечението с бортезомиб. Бройните и структурните хромозомни нарушения са важен прогностичен фактор, особено в комбинация с някои други съществени лабораторни находки. Наличието на нехипердиплоиден кариотип се счита за лош прогностичен белег за разлика от стандартния риск при хипердиплоидия. Нашият опит потвърждава необходимостта от комбиниране на FISH с друг тип анализ за повишаване на изчерпателността на генетичната оценка.

4. Niyazi D, **Micheva I**, Markovska R, Stoeva T. Phenotypic and molecular detection of slime producing *Staphylococcus* spp. obtained from blood samples of patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. Acta Medica Bulgarica. 2022 (SJR₂₀₂₀ 0.120, Q4) **IF 0,204 (15) Scopus**

Бактериалните инфекции на кръвния поток са сред най-важните инфекциозни усложнения при пациенти след трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT), най-често свързани с прес-лококите (CoNS), бактерии със слаб вирулентен потенциал (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus* и др.). Колонизацията на CVC е важен рисков фактор за инфекции и бактериемия, свързани с катетъра. Целта е да се изследва производството на слайм в изолати на *Staphylococcus* spp., свързано с бактериемия при пациенти след трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT) и да се определи връзката между производството на слайм и носителството на *ica* гени, както и корелацията на *ica* и резистентност към метицилин. Между 2019 г. и 2020 г. двадесет и един клинично значими *Staphylococcus* spp. изолати са получени от кръвни култури на 17 пациенти след HSCT. Видовата идентификация и чувствителността към цефокситин са определени с BD Phoenix M50. Два фенотипни

теста (Конго червен агар, CRA; метод на Кристенсен, ТТ) и PCR за *icaA* и *icaD* са използвани за откриване на производството на слайм. Използван е и PCR метод за откриване на гените *mecA*, *mecC*. Резултати: В изследваната група от 21 изолата (*S. epidermidis*, n = 12; *S. haemolyticus*, n = 4; *S. hominis*, n = 2; *S. aureus*, n = 3), фенотипните тестове са положителни при 13 изолира. Десет изолата (47,6%) са идентифицирани като носители на *ica* гени (*S. epidermidis*, n = 9, и *S. haemolyticus*, n = 1). Пет изолата (23,8%) бяха открити като производители на слайм и чрез трите метода. Генът *mecA* е идентифициран в 18 изолата (85,7%). Всички *ica* положителни изолати също са носители на *mecA*. Относително висок дял от кръвните изолати на *Staphylococcus spp.* са производители на слайм, свързани с *ica* гени. Трябва да се използва комбинация от фенотипни и генетични методи за откриване на алтернативни пътища за производство на слайм. Ко-експресията на *ica* и *mecA* е свързана с появата на трудни за ерадикиране изолати.

5. С. Димитрова, И. Мичева. Интерлевкин-6 и връзката му с клинично-лабораторни характеристики при пациенти с миелофиброза. *Medical review*, vol.LVII, 2021;5. (30т) *Web of Science (CABI)*

Инфламаторните цитокини са ключови медиатори в патологичната връзка между туморната микросреда и клоналната хемопоеза при МФ. Интерлевкин-6 (IL-6) играе ключова роля в редица патофизиологични механизми в развитието, клиничната изява, прогнозата и прогресията при МФ. В това проучване са анализирани серумните нива на IL-6 при пациенти с МФ и връзката му с клинично-лабораторни характеристики на пациентите с миелофиброза (МФ). МФ е миелопролиферативно заболяване, характеризиращо се с хетерогенна клинична картина, обусловена от костномозъчна фиброза, неефективна екстрамедуларна хемопоеза и ексцесивна спленомегалия. Инфламаторните цитокини са ключови медиатори в патологичната връзка между туморната микросреда и клоналната хемопоеза при МФ. Интерлевкин-6 (IL-6) играе ключова роля в редица патофизиологични механизми в развитието, клиничната изява, прогнозата и прогресията при МФ. Анализирани са 68 пациенти с МФ и 12 здрави контроли. Серумните нива на IL-6 са изследвани по метода ELISA. Резултатите са обработени статистически, като са използвани дисперсионен, сравнителен и корелационен анализ. Установено е, че средните нива на IL-6 при всички пациенти с МФ

са статистически значимо по-високи в сравнение със здрави контроли. Сигнификантна разлика се открива между здрави контроли и пациенти с МФ – фибротична фаза и между здрави контроли и пациенти с постполицитемична МФ. Нивата на IL-6 са значимо по-високи при пациенти със степен на фиброза 3 в сравнение с останалите степени. Доказа се сигнификантна правопрпорционална зависимост между IL-6 и броя на хемотрансфузиите. Проучването доказва ключовата роля на IL-6 в развитието на фиброза при МФ и възможността за таргетиране с цел терапевтично повлияване и контрол на заболяването.

6. Micheva I, Gerov V, Dimitrova S, Efraim M. Efficacy of Inotuzumab Ozogamicin plus Ponatinib Followed by Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Patient with Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Case Rep Hematol. 2021 May 27;2021:1717506. (15т.) *Web of Science; Scopus*

Публикацията представя случай на пациент, с Ph + ALL с T315I мутация, успешно лекуван след ранен рецидив с инотузумаб плюс понатиниб, последван от алогенна HSCT и поддържаща терапия с понатиниб с преглед на съвременните препоръки за лечение на този вариант на ОЛЛ.

Острата лимфобластна левкемия, Ph + е агресивно заболяване с лоша прогноза. Въпреки включването на инхибитори на тирозин киназата (TKIs) в терапевтичните стратегии, пациентите с рецидив след химиотерапия плюс ТКІ имат кратка обща преживяемост (OS) и по-малък шанс да достигнат до трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT), която остава единственият лечебен подход. Следователно, нови лекарства, като мощни ТКІ от по-ново поколение, антияло-лекарство конюгати, биспецифични моноклонални антитела и CAR-T, се разработват и изследват при пациенти с Ph + ALL самостоятелно или в комбинации Комбинацията от инотузумаб плюс понатиниб обаче има ограничено приложение. В нашия случай се оказа мощна комбинация, предизвикваща пълен молекулярен отговор при изключително високорискова Ph + ALL с T315I мутация. Поддържащата терапия с ТКІ след трансплантация може да играе важна роля за намаляване на степента на хематологични

рецидиви и подобряване на преживяемостта без заболяване в такива предизвикателни и трудни за лечение случаи.

7. Niyazi, D., Stoeva, T., Atanasova, S., Markovska, R., & Micheva, I. (2021). Invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation: a single-center study. *Folia Medica*, 63, 941. DOI: 10.3897/foimed.63.e65248 (IF-0,84) (12т.) (SJР₂₀₂₁ 0.203, Q4) *Web of Science; Scopus*

Целта на това проучване е да се оцени клиничното значение на теста за *Aspergillus Galactomannan antigen (GM)* за диагностика на инвазивна белодробна аспергилоза (IPA) при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, включително пациенти, подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT). Пациентите с хематологични злокачествени заболявания и тези с трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT) са изложени на висок риск от развитие на тежки, животозастрашаващи инфекции със смъртност до 55%. Инвазивната белодробна аспергилоза (IPA) е едно от най-важните инфекциозни усложнения с честота 12% при лица с хематологични злокачествени заболявания и между 2% и 8% след автоложна и алогенна трансплантация на стволови клетки. В зависимост от основното заболяване, свързаната с IPA смъртност може да достигне до 88%.

В периода януари 2016 г. и юни 2019 г. деветдесет пациенти са тествани за GM. Общо 134 кръвни проби и 19 проби от бронхоалвеоларен лаваж (BAL) са анализирани с помощта на *Platelia Aspergillus Ag Enzyme-Immuno Assay (Bio-Rad Laboratories)*. Всички пациенти са разпределени в пет групи въз основа на техните резултати от GM. Установен е положителен GM антигенен тест при 16 пациенти (17,7%). От тях десет са имали положителни серумни проби (група I). Пет пациенти с отрицателни серумни проби са дали положителни резултати от BAL (група II). Един пациент има положителни както серумни, така и BAL проби (група III). Петнадесет GM положителни пациенти (9 от група I, група II и III) са категоризирани като вероятни IPA. Тридесет и шест пациенти (40%), отрицателни за GM (група IV), се считат за възможни IPA. IPA е изключен при 38 пациенти (42,2%) (група V). Терапията е започната при всички 15 пациенти, които се считат за случаи с вероятен IPA. IPA е непосредствената причина за смъртта в 3 случая (25%).

Доколкото ни е известно, това е първото проучване в България, оценяващо клиничното значение на GM теста за диагностика на IPA при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, включително пациенти, подложени на HSCT.

Aspergillus Galactomanan Enzyme-Immuno Assay е надежден метод, който може да се използва както за диагностика, така и за проследяване на отговора към терапията срещу плесени в случаи на IPA, както и инструмент за скрининг при неутропенични пациенти с различни рискови фактори. При липса на противопоказания се препоръчва едновременното изследване на серум и БАЛ течност. Използването както на серум, така и на BAL GM тестове, редовното проследяване на пациентите с Aspergillus GM теста, заедно с резултатите от образната диагностика и клиничните данни подобряват значително диагнозата IPA.

8. Gercheva, L., Dimitrova, S., & Micheva, I. (2016). Impact of the impaired iron homeostasis on the pathogenesis of anemia in primary myelofibrosis. *Journal of IMAB—Annual proceeding scientific papers*, 22(1), 1083-1085. SJR 0,225 (IF-0,787). (20г.) *Web of Science; Scopus*

Целта на това проучване е да се оцени връзката между анемията, фиброзната на костния мозък, прогностичния скор, преживяемостта и параметрите на метаболизма на желязото. Анемията е добре установен прогностичен фактор при първичната миелофиброза (PMF). Последните данни предполагат, че маркери за абнормна хомеостаза на желязото, за които е известно, че се влияят както от претоварване с желязо, така и от възпаление, могат да бъдат включени в патогенезата на анемията при PMF. В проучването са включени 72 пациенти с PMF. Анализирани са следните параметри: степен на фиброза на костния мозък, ниво на хемоглобин, MCV, компоненти на желязната хомеостаза (общ капацитет на свързване на желязо (ТІВС), феритин, серумно желязо). Прогностичният индекс е определен според IPSS и DIPSS. Установява се значителна корелация между нивото на хемоглобина и степента на фиброза на костния мозък и прогностичния скор. MCV е анализиран при 56 от пациентите и е установен нисък при 9,5 % от тях. Въпреки това, няма значима корелация между степента на фиброза и по-ниския MCV. Демонстрирана е отрицателна корелация между нивото на хемоглобина, серумния феритин и ТІВС. Промяната в нивото на серумния феритин е индиректен признак за

значимостта на нивата на хепцидин и интерлевкини за тежестта на анемията при пациенти с РМФ. Нашите резултати разкриват възможната роля на нарушения метаболизъм на желязото в патогенезата на анемията при РМФ.

9. Chaushev, B., Micheva, I., Mechmed, M., Balev, B., Bocheva, Y., Ivanova, D., & Dancheva, J. (2016). 18f-fdg pet/ct in the diagnosis of an extranodal relapse of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a clinical case with a literature review. *Nuclear Medicine Review*, 11-13. (IF 0,55) SJR 0,216 (8.6т.) *Web of Science*

Представен е случай на 52-годишен мъж с генерализиран дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) с множество екстранодални лезии, открити чрез 18F-FDG PET/CT, който демонстрира високата специфичност на този метод. Дифузният В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) е най-честата форма на НХЛ. Може да възникне в лимфните възли или извън лимфната система, в стомашно-чревния тракт, тестисите, щитовидната жлеза, кожата, гърдите, костите или мозъка. Участието на специфични екстранодални места е има прогностична стойност в ерата на ритуксимаб. Екстранодалното засягане на белия дроб/плеврата, черния дроб, долните пикочни пътища или костния мозък е статистически значим лош прогностичен фактор. Нашият случай е мъж, диагностициран с FL с прогресия след 4 курса на R-CHOP в DLBCL. След три линии на лечение той постигна пълен отговор. Година по-късно пациентът получи рецидив с множество екстранодални лезии, открити от 18F-FDG PET/CT - огромна паренхимна лезия, в непосредствена близост до гръдната стена в лявата апикална област с повишено усвояване на 18F-FDG със SUV max 8,6, друга мека тъканна лезия в горния полюс на десния бъбрек (SUV max 4.1) и костно засягане на Th8 и Th9 със SUVmax 3.0. PET хиперметаболичните лезии в белия дроб и в десния бъбрек са хистопатологично верифицирани. PET-CT има значително предимство за диагностика на дифузно инфилтриращи органите лезии. Като хибриден образен метод позволява точно локализиране на заболяването и може да бъде от полза за откриване на неочаквани екстранодални места на заболяване или изключване на заболяване при наличие на неспецифични или двусмислени екстранодални КТ находки.

10. Iliina Micheva, Trifon Chervenkov, Canka Ruseva, Liana Gercheva. Chronic myelomonocytic leukemia - review and clinical experience of the hematology department UMНAT "St. Marina" - Varna. J of Imab. 2016 Jan-Mar;22(1):1091-1095 SJR 0,225 (IF-0,787). (15т.) *Web of Science; Scopus*

Хроничната миеломоноцитна левкемия (CMML) е клонално хематологично злокачествено заболяване, характеризиращо се с абсолютна периферна моноцитоза, неефективна хемопоеза и повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия. Целта на настоящото изследване е да се анализират случаите с Хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ), диагностицирани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина”, Варна с оценка на риска, прогнозата и преживяемостта.

Резултатите от цитологията, поточната цитометрия, хистологията и цитогенетиката са преоценени. За стратификация на риска е използван CPSS.

В проучването са включени 15 пациенти с CMML, 12 мъже и 3 жени, на средна възраст 69,8 години. Според броя на левкоцитите 12 са миелопролиферативни (CMML/MP) и 3 миелодиспластични CMML (CMML/MD). Проточната цитометрия на периферна кръв и костен мозък се характеризира с експресия на CD14, CD64, CD16 и CD56. Според хистологията на костния мозък 2 случая са описани като MDS, 1 като MDS/MPN, останалите като MPN с фиброза в два от случаите. Цитогенетичният риск е висок при 5 пациенти и нисък при 10. Според CPSS един пациент е с нисък риск, 3 с междинен 1, 9 с междинен 2 и 2 с висок риск. Трансформация на остра миелоидна левкемия е настъпила при 9 пациенти в рамките на среден период от 13,1 месеца. Средната преживяемост след трансформация е 2,5 месеца. Средната преживяемост в цялата група е 21,4 месеца.

Проучването показва, че CMML е агресивно заболяване. Прогнозата на пациентите с CMML е лоша, с ниска преживяемост и висок риск от трансформация. Терапевтичните възможности са ограничени.

Резюмета на научните трудове

Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

11. Yahya D, V. Miteva, **Micheva I**, C. Ruseva , L Angelova. Cytogenetic analysis of patients with hematological malignancies. Cytology and genetics. Q3, **IF 0.643** (6т.) *Scopus*

Цел на настоящото изследване е да се обобщи и оцени дейността и работата на Цитогенетичния сектор на Лаборатория по медицинска генетика – Варна, по отношение на конвенционалния цитогенетичен анализ на проби от костен мозък на пациенти с онко(хематологични) диагнози.

Извършен е анализа с техниката на G-banding на 2653 проби от пациенти на възраст 0-93 години според европейските препоръки и Международната система за човешка цитогеномична номенклатура. По-голямата част от тези проби (90,9%) са с индикация хематологично злокачествено заболяване, най-често остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра лимфоидна левкемия, хронична миелоидна левкемия и мултиплен миелом. Анализът е успешен при 2215 (83,5%). От тези, нормални кариотипове са открити при 1492 (67,4%) и патология при 723 (32,6%). Най-често срещаните са комплексен кариотип (30,6%), филаделфийска хромозома (21,3%), тризомия 8 (5,9%) и делеция в дългото рамо на хромозома 5 (4,3%).

Цитогенетичният анализ е метод с голямо значение за оценката на много хематологични злокачествени заболявания и поради тази причина той остава съществена част от рутинната оценка на тези заболявания. Недостатъците му, признати от научното общество и потвърдени от собствения ни опит, предполагат необходимост от допълнителни генетични методи.

12. Dimitrova S, Efraim M, **Micheva I**. Myasthenia gravis as an unusual non-hematological autoimmune manifestation of a relapsed chronic lymphocytic leukemia – clinical case and review of literature. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. **IF-3,14** (20т.). **Приета за публикация.** *Scopus*

Добре известно е, че автоимунни феномени усложняват хроничната лимфоцитна левкемия (CLL) и се срещат в 10% до 25% от случаите. Макар и по-рядко, се съобщава за нехематологични автоимунни прояви. Миастения гравис (MG) е автоимунно заболяване на нервно-мускулната връзка, характеризиращо се със слабост на екстраокулярната, булбарната мускулатура и мускулатурата на крайниците. Съвместното съществуване на MG и CLL е изключително рядко и има много малко случаи, докладвани в литературата. Нашият случай е на 63-годишна пациентка с тежка форма на MG, която вероятно е свързана с рецидив на CLL. Лечението с комбинирана таргетна и имунотерапия е започнато с приемлива поносимост. Прицелните агенти и моноклоналните антители упражняват сложни дейности върху имунната система на пациента. Ще бъде интересно да се оцени тяхната роля в овладяването на автоимунните усложнения, съпътстващи ХЛЛ.

13. Yahya D, Nachmeriyan M, **Micheva I**, Chervenkov T. Acute myelogenous leukemia – current recommendations and approaches in molecular-genetic assessment. Rom. J. Intern. Med., 2022, 60, 2, 103-114. <https://www.sciendo.com/article/10.2478/rjim-2022-0004> (IF-1,73) (15) *Web of Science; Scopus*

Острата миелогенна левкемия (ОМЛ) е многостепенно хематологично злокачествено заболяване, засягащо функцията, растежа, пролиферацията и клетъчния цикъл на миелоидните прекурсори. ОМЛ се характеризира с генетична хетерогенност, бърза еволюция и променливи генетични събития, които са от съществено значение за диагностичната и прогностична оценка, както и за оценка на терапевтичния отговор. Този обзор представя обобщаване на най-новите препоръки за генетично-молекулярно изследване при ОМЛ, предпочитаните генетични методи, техните общи предимства и ограничения. Разледани са възможностите на методи като SNP-microarray, NGS, Sanger sequencing, multiplex ligation-dependent probe (MLPA), PCR. Тъй като нито един от тези методи всъщност не е тотипотентен, ние се стремим да хвърлим светлина върху често трудния избор на подходящия генетичен анализ.

14. V. Miteva, C. Ruseva, T. Chervenkov, **I. Micheva**. Cytogenetic findings in 126 patients with Multiple Myeloma – a retrospective single-centre study. ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE. Accepted for publication IF 0,2 Scopus

Проведен е ретроспективен анализ на новодиагностицирани пациенти с мултиплен миелом в Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, България за период от 8 години (1 януари 2013 г. до 31 декември 2020 г.). Всички пациенти са оценени чрез конвенционална цитогенетика и флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH). Следните променливи са изследвани при поставяне на диагнозата - възраст, пол, инфилтрация на костномозъчни плазмени клетки, тип ММ, ISS стадий и кариотипове.

Идентифицирани са общо 126 възрастни пациенти, отговарящи на диагностичните критерии за мултиплен миелом на Международната работна група по миелома. Конвенционалното кариотипиране е извършено на 113 (90%) от 126 пациенти, 17 (15%) от които също имат FISH анализ. Останалите 13 (10%) от 126 са анализирани само с FISH. Кариотипирането е успешно извършено при 96 (85%) от 113, 17 (15%) нямат метафазен растеж за хромозомен анализ. С нормален кариотип са 77 (68%) от 113 пациенти. Анормални кариотипове са открити при 18 (16%) - 11 (61%) от тях са с комплексни кариотипове и 7 с кариотипове с единична аномалия (39%). 13 пациенти са анализирани само с FISH, 9 (69%) от тях имат нормални резултати, 4 (31%) имат делеция на хромозома 17 - del(17)(p13). Общо 30 пациенти са имали FISH анализ, 7 (23%) от тях с del(17)(p13). При всичките 11 пациенти с комплексен кариотип инфилтрацията на костно-мозъчни плазмени клетки е >30%. При 6 от 7 пациенти с единична аномалия в кариотипа процентът на плазмените клетки на костния мозък е >30%. Средната обща продължителност на преживяемостта на пациентите след поставяне на диагнозата е 32 месеца. Средната продължителност на преживяемостта между пациенти с нормални и абнормни резултати от конвенционален цитогенетичен анализ показва статистическа значимост ($p=0.03$).

Нашето проучване показва, че въпреки факта, че конвенционалният цитогенетичен анализ и FISH се извършват върху необогатени плазматични клетки, те все още имат информативна стойност. Освен това те са от съществено значение за стратификация на риска при пациенти с ММ при диагнозата, при прогресия на заболяването или при липса на отговор от лечението.

15. Геров В., Герова Д., Мичева И., Галунска Б. Дисрегулация на костното ремоделиране – основен патогенетичен механизъм на костната болест при множествения миелом. Хематология. Том XL VIII, 1-2/2022.

Целта на обзора е да представи някои от основните патогенетични механизми за развитие на миелом-индуцираната костна болест (МВД).

Костното ремоделиране е важен процес, осъществяващ се през целия живот на човека с цел запазване на костната хомеостаза. При множествения миелом (ММ) в костния мозък се натрупват клонални плазматични клетки, които засягат дълбоко процесите на костно ремоделиране. До 80% от новодиагностицираните пациенти са с остеолитични костни лезии, водещо многократно увеличен риск от възникване на патологични фрактури и влошено качество на живот. Дисбаланс в процесите на костното ремодулиране с превалиране на костната резорбция над костното формиране стои в основата на патогенезата на МВД. Включват се множество интра- и интерцелуларни сигнални пътища като RANKL/RANK/OPG, Notch и Wnt/ β -Catenin сигнализиране, както и разнообразие от хемокини, сигнални и ефекторни молекули като DKK-1, склеростин, периостин, активин А и транскрипционни фактори.

16. С. Атанасова, И. Мичева. Епигенетични механизми при миелодиспластичен синдром. Медицински преглед. 58, 2022, № 6, 26-32. Sv.

Atanasova, I. Micheva. Epigenetic mechanisms in myelodysplastic syndrome – Medical review (Med. pregled), 58, 2022, № 6, 26-32.

Епигенетичните механизми са тясно обвързани с онкогенезата и нарушения в тези процеси са установени при много злокачествени заболявания. Три са основните механизми за епигенетична регулация - ДНК метилиране, хистонови модификации и синтез на микроРНКи, като и трите механизма присъстват в патогенезата на миелодиспластичния синдром (МДС). Разгледани са детайлно мутации в гени отговорни за ДНК метилиране, хистонови модификации, ролята на микро РНКите в патогенезата на МДС. Азануклеотидите са първите епигенетични медикаменти и са одобрени за лечение на МДС. В резултат на множеството проучвания и изследвания върху епигенетичните механизми наблюдаваме напредък в откриването на нови прогностични маркери, както и в разработването на нови терапевтични таргети.

17. Efraim M, Micheva I. The role of comorbidities and clinical frailty scale in prognostic stratification of patients with myelodysplastic syndrome. *Hematology (Bulgaria)*. 2021;57(1–2):17–23. (30т.) *Scopus*

Въпреки разширяващите се познания в областта на МДС и усъвършенстването на прогностичните скали, изборът на терапевтичен подход остава сериозно предизвикателство. Настоящите скоринг системи, обаче, са с ограничена полезност при избора на терапия. Съществуващите в момента системи за рискова стратификация на онкологичните заболявания, както и на МДС, не включват т.нар. пациентски прогностични фактори като общо здравословно състояние, наличие на коморбидитети и тяхната степен на изява. Коморбидитетите могат да предхождат МДС или да се изявят по време на лечението, без да са нежелано събитие свързано с него. Клинични проучвания сочат, че броят и степента на изява на коморбидитетите повлияват изхода от малигненото заболяване. Важно е да се отбележи, че е по-малко вероятно по-възрастните пациенти с МДС да получат активно лечение, както и висококачествени грижи. Три независими фактора, които не са включени в системите за стратификация на риска могат да бъдат потенциално решаващи в определянето на терапевтичния подход-индекс на „уязвимост“, коморбидитет и качество на живот. Разгледани са Charlson коморбидният индекс, индекс на коморбидност, специфичен за пациенти преди трансплантация на хематопоеични стволови клетки (НСТ) (НСТ-comorbidity index (НСТ-CI)) , МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS- CI), оценката на коморбидността за възрастни 27 (Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)). Коморбидитетите и степента на „уязвимост“ имат значителна роля в определянето на преживяемостта при пациентите с МДС. Болните с тежки форми на коморбидитети са с 50% намалена преживяемост, независимо от възрастта и IPSS рисковата група. Използването на скалите за коморбидитет и „уязвимост“ би улеснило избора на терапевтичен подход при пациентите с МДС.

18. Dimitrova S, **Micheva I**. Pegylated asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Hematology (Bulgaria)*. 2021;57(1–2):63–7. (30т.) *Scopus*

Публикацията представя исторически преглед на приложението на L-аспаргиназата в лечението на пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ). Лечението на ОЛЛ при възрастни остава сериозно предизвикателство. Докато в педиатричната популация се достига до 90% ремисия в дългосрочен план, то резултатите при възрастни далеч не са

така обнадеждаващи. Въпреки високата честота на постигнат отговор от индукционна терапия, само 30-40% от възрастните пациенти с ОЛЛ постигат дълготрайна ремисия. Включването на L-аспаргиназата в терапевтичните протоколи е стандарт в лечението на деца, докато при възрастни е дискутабилно поради по-високата честота на странични ефекти.

19. **В. Митева, М. Хачмериян, Т. Червенков, И. Мичева. Цитогенетични аберации при пациенти с множествен миелом.** Медицински преглед, 57, 2021, № 5, 28-35. V. Miteva, M. Hachmeriyani, T. Chervenkov, I. Micheva. Cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma. – Medical review, 57, 2021, № 5, 28-35. (15г.) **Web of Science**

ММ се характеризира с комплексни и разнообразни хромозомни аберации, често с бройни и структурни аберации, каквито се откриват и при солидните тумори. Хипердиплоиден кариотип с наличие на тризомии на нечетни хромозоми и транслокации, засягащи тежките вериги на имуноглобулините (IgH) са най-честите първични аберации в патогенезата на ММ. Най-често срещаните вторични са монозомии, делеции и MYC транслокации. Честотата на вторичните хромозомни аберации има тенденция да се увеличава при прехода от MGUS до SMM или ММ. Сред най-често срещаните, но и с лоша прогноза аберации са t(4;14) и del(17)(p13), а наличието на del(13)(q14) се счита за критичен прогностичен фактор. От друга страна, с добра прогноза са пациентите с установена транслокация t(11;14). Едни от най-често срещаните структурни аберации са тези по първа хромозома, като наличието им в кариотипа е свързано с повишен риск от прогресия.

20. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, Voskaridou E, Liew HK, Pazgal-Kobrowski I, Forni GL, Perrotta S, Khelif A, Lal A, Kattamis A, Vlachaki E, Origa R, Aydinok Y, Bejaoui M, Ho PJ, Chew LP, Bee PC, Lim SM, Lu MY, Tantiworawit A, Ganeva P, Gercheva L, Shah F, Neufeld EJ, Thompson A, Laadem A, Shetty JK, Zou J, Zhang J, Miteva D, Zinger T, Linde PG, Sherman ML, Hermine O, Porter J, Piga A; BELIEVE Investigators. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1219-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. (IF 91,245)

Представени са резултатите от рандомизирано, двойно-сляпо, фаза 3 проучване, което сравнява най-доброто поддържащо лечение плюс луспатерцепт спрямо плацебо при възрастни пациенти със трансфузионно зависима β -таласемия. Luspatercept, рекомбинантен слят протеин, който се свързва с избрани лиганди на суперсемейството на трансформиращия растежен фактор β , може да подобри еритроидното съзряване и да намали трансфузионното бреме (общия брой трансфузирани червени кръвни клетки) при такива пациенти.

Първичната крайна точка е процентът на пациентите, които са имали намаление на кръвопреливанията с най-малко 33% от изходното ниво през седмиците 13 до 24 плюс намаление с най-малко 2 единици червени кръвни клетки през този 12-седмичен интервал. Други крайни точки за ефикасност включват намаляване на трансфузионното бреме по време на всеки 12-седмичен интервал и резултати от проучвания за желязо. Общо 224 пациенти са разпределени в групата на луспатерцепт и 112 в групата на плацебо. Luspatercept или плацебо са били прилагани средно за приблизително 64 седмици и в двете групи. Процентът на пациентите, които са имали намаление на трансфузионното натоварване с най-малко 33% от изходното ниво през седмици 13 до 24 плюс намаление с поне 2 единици червени кръвни клетки през този 12-седмичен интервал, е значително по-голям в групата на луспатерцепт, отколкото в плацебо групата (21,4% срещу 4,5%, $P < 0,001$). По време на всеки 12-седмичен интервал, процентът на пациентите, които са имали намаление на кръвопреливанията с поне 33% е по-голям в групата на луспатерцепт, отколкото в групата на плацебо (70,5% срещу 29,5%), както и процентът на тези, които имат намаление от поне 50% (40,2% спрямо 6,3%). Нежеланите реакции на преходна болка в костите, артралгия, замаяност, хипертония и хиперурикемия са по-чести при луспатерцепт, отколкото при плацебо.

21. Димитрова Ст, Мичева И. Първична миелофиброза – участие на регулатори на желязния метаболизъм – хепсидин и инфламаторни цитокини в патогенезата на анемичния синдром. Медицински преглед. 2020;56(4):5-11. (30г.) Web of Science

Публикацията разглежда вероятните механизми участващи в развитието на анемичния синдром при ПМФ. Един от подозираните фактори е нарушената регулация на желязната обмяна. Тя заема ключово място в патогенезата на редица заболявания, сред

които солидни тумори, хронични възпалителни процеси и в процесите на стареене. Основен регулатор на желязната метаболитизъм е пептидният хормон хепсидин, който чрез оста хепсидин-феропортин контролира нивата на екстрацелуларното желязо в организма. Доказват се значимо по-високи нива на хепсидин при пациенти с ПМФ в сравнение със здрави контроли, което корелира с тежестта на анемичния синдром, нуждата от хемотрансфузии и нивата на серумен феритин при новодиагностицирани пациенти. Установява се също, че тези отклонения са предиктори за скъсена преживяемост, независимо от рисковия профил. Въпреки това регулацията на хепсидина е сложен и многоетапен процес. Редица физиологични и патологични процеси вземат участие в неговата регулация, сред които възпалителни стимули, хипоксия, дисхемопоеза, оксидативен стрес. Това определя и нуждата от нееднозначно тълкуване на ролята му в патогенезата на анемията. Цитокиновата дисрегулация стои в основата на патогенезата на анемичния синдром, паралелно с нарушенията в желязната хомеостаза. Установени са сигнификантно увеличени серумни нива на IL-8 и IL-6, като свръхекспресия на IL-8 се наблюдава в различни хемопоетични линии и е независим прогностичен фактор за преживяемост.

22. Niyazi D, Micheva I, Stoeva T. Bacterial and fungal complications in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology (Bulgaria)*. 2020;56(1):26–31. (20г.) (SJР₂₀₂₀ 0.101, Q4) *Scopus*

В настоящия обзор са представени в детайли основните рискови фактори за развитието на инфекциозни усложнения при пациенти, преминали автоложна и алогенна трансплантация на ХСК, както и най-важните бактериални и микотични инфекции, характеризиращи различните й етапи. Разгледани са рисковите фактори за развитие на инфекциозни усложнения като фактори от страна на пациента, от страна на донора и такива, свързани със самата трансплантация. Сред най-значимите фактори са по-голямата възраст, предшестващата ХСКТ, както и развитието на инвазивни инфекции, предизвикани от *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* преди трансплантацията, по-голямата възраст на донора, използването на миелоаблативни режими на кондициониране, степента на HLA несъвместимост, източника на стволови клетки, използването на имunosупресивни агенти като антитимуцитен глобулин (АТG) и alemtuzumab . Сред най-важните рискови фактори за инфекциозни усложнения след трансплантация се отнасят продължителността и тежестта на неутропенията. Представени са най-честите

причинители на бактериални и микотични инфекции, тяхното място в различните фази на СКТ и значението им за изхода на трансплантацията. В пре-енграфтмънт периода бактериите са водещите патогени в тази фаза, докато гъбичките и Herpes simplex virus (HSV) са по-редки. Основните източници на бактериални и микотични инфекции за пациента са нормалната микробна флора на гастроинтестиналния тракт, представена от Грам – отрицателни бактерии, отнасящи се основно към семейство Enterobacteriaceae и гъбички от род Candida, както и централните венни катетри, свързани с представителни на нормалната кожна флора – предимно Грам - положителни бактерии (коагулаза - негативни стафилококи). В ранния пост-енграфтмънт период инфекциозните усложнения се свързват с различни патогени, но с доминиране на чревните бактерии, водещи до животозастрашаващи състояния, аденовирусите, ВК и респираторните вируси, Pneumocystis jirovecii, Candida spp. и Aspergillus spp. В този период симптомичната CMV инфекция обикновено се представя или като животозастрашаваща пневмония, или като ентероколит при пациенти, серопозитивни преди трансплантацията и с GVHD. В късния пост-енграфтмънт период инфекциозните усложнения обикновено се наблюдават най-вече сред реципиентите на алогенна ХСКТ и специфични рискови фактори, което налага тяхното продължително проследяване. Тези усложнения се отнасят най-вече до патогените, характерни за ранния пост-енграфтмънт период, Varicella Zoster Virus и инкапсулирани бактерии.

Познаването на рисковите фактори и най-честите инфекциозни патогени през всеки един период след ХСКТ подпомага вземането на решения за необходимостта от провеждането на профилактика, позволява извършването на диференциална диагноза на клиничните симптоми и предприемането на адекватна и навременна терапия на съответните инфекциозни усложнения.

23. Goranova-Marinova V, Ignatova K, Ganeva P, Spasov E, **Micheva I**, Radinov A, Petrova R, Tzvetkova G, Hadzhiev E, Goranov St, Gercheva L. Therapeutic results in patients with Hodgkin's lymphoma treated with brentuximab vedotin-bulgarian experience. Hematology (Bulgaria). 2017;53(1–2):60–5. (5.45т.) Scopus

Целта на проучването е да се анализират честотата, видът и продължителността на терапевтичния отговор (EFS), и прогностичните фактори за тях, при пациенти с Ходжкинов лимфом, лекувани с Brentuximab Vedotin (BV).

Материал и методи: Проучени са 44 пациенти с Ходжкинов лимфом, лекувани с BV в 5 хематологични клиники в страната. Съотношението мъже / жени е 1.1/1,0, средната възраст – 39.98 ± 12.48 г. Най-честият хистологичен вариант е нодуларна склероза 31(70.5%). Във II клиничен стадий са 13 пациента (29.5%), в III-16 (36.4%), в IV-15 (34.1%). С В-симптоми са 36 пациента (81.8%), с екстранодално ангажиране – 17 (15.9%) и с голяма медиастинална туморна маса – 14 (31.8%). Всички болни преди лечението с BV са преминали 2 линии терапия, 50.0% 3 линии, 27.3% 4 линии, а 9.1% – ≥ 5 линии. Стволовоклетъчна трансплантация е осъществена при 33 пациента (75.0%), като при двама от тях са проведени две автоложни СКТ, а при един – авто/ало СКТ. При 24 от болните (60.0%) е постигнат терапевтичен отговор: пълен отговор при 10 (25.0%) и частичен при 14 (35.0%). От пациентите без постигнат терапевтичен отговор стабилна болест се регистрира при 7 (17.5%) и прогресия при 9 (22,5%). Пациентите, постигнали поне частичен терапевтичен отговор преди започване на лечението с BV значимо по-често задълбочват или задържат този отговор в края на лечението: 15 (62.5%) спрямо 9 (37.5%), които са с предшестваща прогресия и стабилна болест ($P < 0.05$, $R = +0.496$). PFS за цялата група е 10 мес. Медиана на преживяемост (MS) не е достигната до края на проучването. Възрастта, полът, хистологичният вариант, клиничният стадий, броят линии лечение и видът на предшестващите терапевтични режими не повлияват продължителността на PFS. Единственият, значим прогностичен фактор, който определя достоверно по-дълга ремисия е качественият терапевтичен отговор: в групата с CR+PR до момента на анализа PFS не е достигната, докато при пациентите със стабилна болест или прогресия тя е 7 мес ($P < 0.001$).

BV е ефективен медикамент с управляема токсичност. Резултатите от лечението на нашите пациенти потвърждават натрупания международен опит. Допълнителният терапевтичен отговор и удължената преживяемост без прогресия дават шанс на доскоро обречените пациенти с Ходжкинов лимфом.

24. EP505 Daniel Primo, Jaime Pérez Oteyza, Juan Miguel Bergua, José Ángel Hernández-Rivas, Elena Ruiz, Susana Vives, Aurelio López, Carlos Javier Cerveró, Milan Jagurinoski, Roman Hájek, Atanas Radinoff, **Iliana Micheva**, Rebeca González Rolfe, María Calbacho, John Muth, Julian Gorrochategui, Antonio Valeri, Jan Davidson, Joaquín Martínez-López, Joan Ballesteros. Bispecific T-cell engager antibodies may contribute to reactivate pre-existing tumor specific T-cells. Hema Sphere, 2020;4;S1. EHA Library. Ballesteros J. 06/12/20; 294424; **IF 1,56**

<https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294424/joan.ballesteros.bispecific.t-cell.engager.antibodies.may.contribute.to.html>

Биспецифичните ангажиращи Т-клетки антитела (BsAbs) пренасочват Т-клетките да убиват туморни клетки чрез контакт, независимо от присъщото антиген-специфично разпознаване на TCR. Установено е, че след инкубиране на проби от остра миелоидна левкемия (AML) с CD3xCD123 BsAb, изолиране на BsAb-активирани Т клетки чрез флуоресцентно-активирано клетъчно сортиране (FACS), отстраняване на BsAb чрез стъпки на промиване и добавяне на нови автоложни бласти, тези BsAb-активирани Т клетки в отсъствието на BsAb успяват да убият бластите.

Целта на проучването е да идентифицира пациенти с TCR-зависимо взаимодействие бласти-Т клетки след *in vitro* инкубация с CD3xCD123 BsAb върху костен мозък (BM) от пациенти с AML, за потенциален избор на пациенти с по-траен отговор след терапия с BsAb.

16 проби от костен мозък са тествани с CD3xCD123 BsAb (Creative Biolabs) на 120h при различни дози.

Т-клетъчно активиране и ефективно лизиране на туморни клетки след излагане на BsAb, е демонстрирано при 62% от пробите (10/16). В тази група от отговорили пациенти, е оценено взаимодействието TCR-HLA в присъствието на блокиращи антитела и е показано частично блокиране на TCR-зависимото взаимодействие при 40% от пробите (4/10) пациенти. Спекулираме, че непосредственият контакт между Т клетките и бластните клетки чрез BsAb може в някои случаи да реактивира директно вече съществуващ тумор- специфични Т-клетки. Този вторичен Т-клетъчен отговор изисква кръстосано представяне от класическите APC или бластите директно, независимо от BsAb, които могат да бъдат блокирани от анти HLA или TCR антитела. Реактивирането на имунната система би осигурило на тези пациенти предимствата на дългосрочните отговори.

25. S Dimitrova, I Micheva, D Gerova, L Gercheva. The role of hepcidin and dysregulated iron homeostasis in the pathogenesis of anemia in myelofibrosis: pf667. *Hemasphere* 3, 286. **IF 0,86** Stela Dimitrova, **Ilina Micheva**, Daniela Gerova, Liana Gercheva. **THE ROLE OF HEPCIDIN AND DYSREGULATED IRON HOMEOSTASIS**

IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA IN MYELOFIBROSIS EHA Library.

Dimitrova S. 06/14/19; 266466; PF667 (IF-0,86) (15г.)

Целта на анализа е изследване на нивата на хепцидин, IL-6, IL-8 и параметрите на метаболизма на желязото при пациенти с различни форми и стадии на миелофиброза. Анализирани са 36 пациенти с МФ – 75 % с първичен МФ(ПМФ) (префибротичен ПМФ – 38,9% и явен ПМФ – 36,1%) и 25% с вторичен МФ (пост-PV -11,1% и пост- ET – 13,9%); средната възраст на групата е 68,5 години (диапазон 39-88); съотношение мъже:жени - 1,57:1. Според DIPSS: 5,6% са Ниски; 52,8% са Междинен продукт 1; 33,3% са междинен продукт 2 и 8,3% са високорискови. По отношение на лечението 30,6% от пациентите са получили хидроксиурея, 8,3% - интерферон, 19,4% - руксолитиниб и 41,7% - най-добра поддържаща терапия. Пациентите, на които са трансфузирани ≥ 3 RBC единици/месец са 19,5%, а тези, които получават < 3 RBC единици/месец - 80,5%. Всички пациенти са разделени в 3 групи според времето от поставяне на диагнозата: новодиагностицирани (30,6%), 1 до 5 години (47,2%) и > 5 години (22,2%) от диагнозата.

Нивата на хепцидин при пациенти с МФ не се различават статистически от нивата при здрави контроли. Не се установява разлика в нивото на хепцидин в рамките на трите рискови групи според DIPSS (Междинно ниво 1, Междинно ниво 2 и Високо), нито между подтиповете на заболяването (пролиферативен или фиброзен стадий на първична миелофиброза и вторична миелофиброза). Въпреки това, се открива значителна разлика между нивата на хепцидин в трите групи според продължителността на заболяването. Пациентите с новодиагностициран МФ имат по-високи нива на хепцидин в сравнение с тези с продължителна еволюция ($F=7,09$, $R= -0,476$, $R^2= 0,226$, $p=0,003$). Пациентите, получаващи > 3 трансфузии на RBC/месец, са с по-нисък хепцидин в сравнение с пациентите, независими от трансфузия ($10,10 \pm 6,67$; $31,15 \pm 44,37$; $p < 0,05$). Също така установяваме значително по-ниско ниво на хепцидин при пациенти, получаващи циторедуктивно или таргетно лечение в сравнение с пациенти без никаква терапия ($17,74 \pm 21,99$; $43,05 \pm 58,46$; $p < 0,05$). Неочаквано по-високи нива на феритин и серумно желязо са свързани с нисък хепциди. Открива се значима права корелация между нивото на хепцидин и IL6 ($R=0,427$, $p=0,009$) и между нивата на IL6 и IL8 в цялата кохорта ($R=0,500$, $p=0,002$).

Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

26. Niyazi D, **Micheva I**, Savova D, Georgieva M, Ismail E, Stoeva T. Species diversity and antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. isolates associated with catheter-related bloodstream infections in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Scripta Scientifica Medica*. 2022 Apr 13;54(2). [Online First]. (5)

Целта на това проучване е да се изследва видовото разнообразие на клинично значими *Staphylococcus* spp. изолати, получени от хемокултури на пациенти с централен венозен катетър (CVC) след трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT) през периода януари 2019 г. – декември 2020 г., както и да се тества тяхната чувствителност към набор от антимикробни средства. В събраната група от 21 изолата, 85,7% са коагулаза-отрицателни стафилококи (CoNS): *S. epidermidis*, n=12; *S. haemolyticus*, n=4; *S. hominis*, n=2, и 3 изолата са идентифицирани като *S. aureus*. Резистентността към метицилин е 85,7% и е открита само в групата на CoNS. В низходящ ред нивата на резистентност в групата на CoNS са както следва: 100% за пеницилин и цефокситин >83,3% еритромицин >72,2% ципрофлоксацин >61,1% гентамицин >44,4% за клиндамицин и триметоприм/сулфаментоксазол. Не е открита резистентност към ванкомицин, тейкопланин и линезолид. Изолатите на *S. aureus* показват запазена чувствителност към всички антимикробни средства с изключение на пеницилина.

В настоящото проучване CoNS са идентифицирани като най-честата причина за свързани с катетър инфекции на кръвния поток (BSIs) при пациенти след HSCT, като *S. epidermidis* е преобладаващият вид. Всички изолати на CoNS са резистентни на метицилин, но също така показват намалена чувствителност към други антимикробни средства и по този начин причиняват трудни за лечение инфекциозни усложнения при пациенти след HSCT.

27. Геров В, Герова Д, **Мичева И**, Галунска – Калчева Б. Костни биомаркери при множествен миелом. *MEDINFO*. 2022;4 (7,5)

Биомаркерите са неотменна част при поставяне на диагнозата, проследяването и определяне прогнозата на ММ. В светлината на нарасналите познания за патогенезата

на ММ и за взаимоотношенията на миеломните клетки с клетки от средата в костния мозък е необходимо характеризирането на нови костни биомаркери, с помощта на които би могло както да се стратифицират по-точно рисковите групи, така и да се разработват нови таргетни терапии. Обсъдено е значението на основни биомаркери, свързани с хипоксия и неоангиогенеза при мултиплен миелом както и биомаркери, свързани с остеокластна и остеобластна функция – RANKL, DKK-1 и склеростин, периостин, витамин D.

28. Атанасова С, Мичева И. Нарушения в метилирането при миелодиспластичен синдром – терапевтични възможности. MEDINFO. 2022;4 (15)

Ходът на МДС и рискът от трансформация са тясно свързани с молекулярно генетични и епигенетични нарушения. Едни от най-често мутиралите гени при МДС са тези, кодиращи ензими, отговорни за епигенетичната регулация, което е показателно за ролята в патогенезата на МДС. ДНК метилирането е най-добре проученият епигенетичен механизъм при МДС, чиито нарушения могат да доведат до потискане на гени, участващи в регулацията на клетъчния цикъл, апоптозата и поправянето на ДНК. Разгледани са нарушенията в отговорните за ДНК метилирането гени при МДС като TET2, DNMT3A и IDH1/2 както и терапевтични възможности за повлияване на нарушенията в ДНК метилирането.

29. D Yahya, V Miteva, I Micheva, T Ruseva, L Angelova. Cytogenetic analysis of patients with hematological malignancies. Preprint from Research Square, 07 Apr 2022

DOI: 10.21203/rs.3.rs-1466211/v1

Целта на анализа е да обобщим и оценим дейността и работата на Цитогенетичния сектор на Лаборатория по медицинска генетика – Варна, по отношение на конвенционалния цитогенетичен анализ на проби от костен мозък на пациенти с различни хематологични диагнози. Друга цел е да оценим тенденциите, забелязани за период от единадесет години, за да направим изводи и да споделим нашия опит. Направен е ретроспективен анализ на всички проби от костен мозък в нашия център през периода 2010-2020 г. Оценени са общо 2653 резултата от пациенти на възраст 0-93 години. Пробите са оцветени с G-banding техника в съответствие с настоящите

европейски препоръки и Международната система за човешка цитогеномична номенклатура. Хематологичните злокачествени заболявания са най-честата индикация (90,9%) с преобладаване на остра миелоидна левкемия, миелодиспластичен синдром, остра лимфоидна левкемия, хронична миелоидна левкемия и мултиплен миелом. Анализът е успешен при 2215 (83,5%) - от тях нормален кариотип е установен при 1492 (67,4%), а патология - при 723 (32,6%). Най-често срещаните аномалии са комплексен кариотип (29,9%), филаделфийска хромозома (21%), тризомия 8 (6,1%) и делеция на дългото рамо на хромозома 5 (4,4%). Методът има голямо влияние върху оценката на хематологичните злокачествени заболявания и по този начин остава съществена част от стандартните диагностични на процедури при тези заболявания.

30. D. Yahya, M. Stoyanova, M. Nachmeriyan, L. Angelova, **I. Micheva**, T. Chervenkov. Molecular genetic markers in acute myelogenous leukemia—the good, the bad, and the intermediate. Варненски медицински форум, т. 11, 2022 (5)

Приложението на молекулярно-генетични маркери има съществен принос за всекидневната клинично-диагностична практика при различни заболявания. То стана възможно благодарение на завършването на проекта „Човешки геном“ и картирането на ключови за човешката патология гени, а също и на въвеждането на генетични техники с висока резолюция и изграждането на международна база данни. По отношение на острата миелоидна левкемия, познанията за най-честите и значими диагностични, прогностични и предиктивни молекулярно-генетични маркери са вече инкорпорирани в международните препоръки. С този обзор ние целим да обобщим и представим информация за най-често изследваните молекулярни варианти понастоящем и тяхното значение за персонализирания подход към пациента.

31. Yuzeir S, Stefanova N, **Micheva I**. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION IN ADULT NEWLY DIAGNOSED NON-HODGKINS'S LYMPHOMA PATIENTS. KNOWLEDGE - International Journal. 2022;50(4):533–537. (IF-1,82).

Цел на изследването е да се изследва нивото на експресия на VEGF при новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни НХЛ и да се потърси връзката с клинично-патологичните характеристики и прогностични параметри. Чрез имунохистохимична реакция е определена степента на експресия на VEGF, като маркер

на костно-мозъчната ангиогенеза при 60 пациенти с хистологично верифицирани НХЛ преди химиотерапевтично лечение и при 20 здрави контроли. Резултати: От общо изследваните 60 пациенти с НХЛ, 32 са мъже и 28 жени. Разпределението според вида на лимфома е както следва: 24 са с Дифузен В-едроклетъчен НХЛ, 8 с Мантелноклетъчен НХЛ, 2 пациенти с Периферен Т-клетъчен НХЛ, 9 с Маргинално зонови НХЛ, 10 с Фоликуларен НХЛ, 1 пациент с Плазмобластен и 6 с Дребноклетъчни НХЛ. Установена е статистически значима корелационна зависимост между групата пациенти с НХЛ и групата от здравите контроли ($p < 0.001$). В групата пациенти с индолентни НХЛ се регистрира два пъти по-високи нива на VEGF в сравнение с групата на агресивните НХЛ ($p = 0.016$). Значима сигнификантна зависимост се установява и в групата пациенти с високи стойности на ЛДХ ($p = 0.015$), в сравнение с контролната група. Не се намери връзка между VEGF и хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, бета2 микроглобулин и В симптоми. Мултивариационният анализ доказва съществена разлика между двете изследвани групи по отношение на IPI ($p = 0.005$), като се установи умерена корелация между вида на лимфома и рисковия профил на пациентите ($r = 0.399$; $p = 0.002$). Пациентите с НХЛ с интермедиерен и висок риск и повишени нива на VEGF имат неблагоприятна прогноза и кратка обща преживяемост. VEGF играе жизненоважна роля в развитието и прогресията на НХЛ. Основавайки се на получените резултати нашата хипотеза е, че свръхекспресията на VEGF представлява обещаващ потенциален прогностичен фактор при НХЛ.

32. **Мичева И.** Obinutuzumab в лечението на фоликуларен неходжкинов лимфом. МЕДИК плюс. 2022;1 (30 т.)

Представен е съвременен преглед на най-значимите резултати от проведените рандомизирани клинични проучвания с Obinutuzumab при фоликуларен НХЛ, определящи мястото на медикамента в лечението на този вид НХЛ. Начертани са и бъдещите терапевтични насоки.

33. Dimitrova S, **Micheva I.** Therapeutic approach in the treatment of newly diagnosed elderly patients with secondary acute myeloid leukemia—a clinical case and review of the literature. Journal of the Union of Scientists - Varna Medicine and Ecology Series. 2021 Mar 1;26(2):20–6. (15)

Свързаната с предходно лечение остра миелоидна левкемия (t-ОМЛ) се определя като отделен подвид ОМЛ, чиято патогенеза се свързва с ефектите от предшестваща цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия. Резултатите от терапевтичното повлияване на пациенти с t-ОМЛ са ограничени, като оптималното лечение при тези болни е още по-голямо предизвика-телство. Представяме случай на жена на 68 години, която е хоспитализирана по повод изолирана анемия. Пациентката е с диагностициран карцином на млечна жлеза през 1996 година и овариален карцином през 2014 година, които са в ремисия. От направените диагностични процедури се доказва свързан с предишно лечение миелодиспластичен син ром (t-МДС) с комплексен кариотип. Болната се стратифицира като висок риск според ревизираната IPSS. Два месеца по-късно се доказва еволюция в t-ОМЛ. Стартирано е лечение с хипометилиращ агент. В хода на лечението пациентката загива с картината на внезапна сърдечна смърт. Изборът на терапия при възрастни пациенти с t-ОМЛ е труден и многофакторен. Комбинации на вече одобрени агенти и нови молекули в бъдеще ще подобрят и разнообразят терапевтичния избор при възрастни пациенти с високорискова ОМЛ.

34. Yuseir S, Shtereva B, **Micheva I**, Gercheva L. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PLATELET- NEUTROPHIL COMPLEXES IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS. American Scientific Journal. 2021;1(54):14–7. (7,5) Index Copernicus ISSN 2707-9864

Цел на изследването е да се проучат нивата на PNC при пациенти с индолентни и агресивни Нехочкинови лимфоми (НХЛ) и връзката им с клинично-лабораторните показатели. Изследвани са общо 88 новодиагностицирани пациенти с хистологично верифицирани НХЛ и 20 здрави контроли. От пациентите с НХЛ 34 са с Дифузен В-едроклетъчен НХЛ, 9 с Мантелноклетъчен НХЛ, 4 пациенти с Периферен Т-клетъчен НХЛ, 15 с Маргинално зонови НХЛ, 10 с Фоликуларен НХЛ, 1 пациент с Плазмобластен, 1 с Лимфоплазмоцитоиден и 14 с Дребноклетъчни НХЛ. Нивата на PNC са определяни преди започване на имуно-химиотерапията чрез флуцитометричен анализ на венозна кръв. Средните нива на PNC са статистически значимо по-високи при пациентите с НХЛ в сравнение с групата на здрави контроли ($p < 0.01$). Установи се значима разлика в нивата на PNC при агресивните в сравнение с индолентните НХЛ ($p = 0.05$). Доказа се сигнификантна правопрпорционална зависимост между

циркулиращите PNC и стойностите на тромбоцитите и абсолютния неутрофилен брой. При направения анализ се регистрира обратно-пропорционална зависимост между PNC и стойностите на хемоглобина ($r = 0.463$; $p < 0.001$). Не се установи корелационна зависимост между левкоцитния брой, ЛДХ, бета 2 микроглобулин, наличието на В симптоми и абсолютния лимфоцитен брой. Високите нива на PNC могат да служат като независим негативен прогностичен маркер в развитието на НХЛ.

35. Yuzeir S, Varbanov H, Yordanova Ts, **Micheva I.** Langerhans Cell Histiocytosis with Multisystem Involvement in a Young Woman: A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Case Reports.* 2021;11(7):1452. (IF 0,532). (7,5т.) Google Schola

Лангерхансовата хистиоцитоза (LCH), известна още като хистиоцитоза X (HX), е група хиперпластични клетъчни заболявания с неизвестни причини. LCH може да засегне костите, белите дробове, централната нервна система, черния дроб, тимуса, кожата, а също и лимфните възли. Диагнозата LCH е трудна за налагане и рядко се среща при възрастни, с около 5 случая на милион годишно. Настоящото проучване докладва случай на млада жена с LCH с мултисистемно засягане, включително това на костите, орбитата, белодробната система и централната нервна система. Пациентът получава химиотерапия в продължение на 6 месеца и показва бързо подобрене на засегнатите системи. Последният PET/CT показва метаболитна активност в дясната илиачна кост. Една година след приключване на терапията пациентът се връща в болницата с влошено здравословно състояние. Клиничният случай е интересен не само поради регистрираните клинични, морфологични и образни данни за хистиоцитоза, но и поради неясното прогностично и диагностично значение на този феномен.

36. **Мичева И.** Polatuzumab vedotin в лечението на релапсирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом. *PRO MEDIC.* 2021:3 (30 т.)

Разгледани са терапевтичните възможности при дифузният В едроклетъчен лимфом (DLBCL), който представлява около 25% от всички новодиагностицирани случаи на неходжкинов лимфом. Въпреки значително подобрените резултати в лечението след въвеждането на имунохимиотерапията, около половината от пациентите имат рефрактерно заболяване или рецидивират. Изходът на пациенти, неподходящи за

трансплантация, е много лош поради ограничени възможности за контрол на заболяването. Само малка част от тях отговарят на спасяваща терапия след релапс. Подобряването на изхода при тези пациенти изисква инкорпорирането на качествено нови медикаменти в терапевтичните подходи. Polatumab vedotin е първият по рода си конюгат антитяло-лекарство (ADC), таргетиращ CD79b, който представлява обещаваща нова опция за лечение на релапсирани или рефрактерни пациенти с DLBCL, неподходящи за автоложна стволово клетъчна трансплантация.

37. Efraim M, **Micheva I.** Sociodemographic Characteristics Of Survival In Patients With Myelodysplastic Syndrome. Varna Medical Forum. 2021 Sep 1;10(2):507–10.. (15т.)

Цел на настоящото изследване е да се анализира влиянието на някои социо-демографски характеристики върху преживяемостта на пациенти с МДС. Изследвани са 219 пациенти с МДС, преминали през Клиниката по хемато-логия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за период от 10 години (2010-2020). Оценена е преживяемостта според възраст, пол, подтип на FAB и WHO2016 и рисковата група, определена по IPSS, IPSS-R и WPSS. Установява се значимо по-висока преживяемост при жените и обратнопропорционална връзка на преживяемостта с възрастта. Пациентите с RAEB и RAEB-t имат най-ниска преживяемост, както и пациентите с висок и много висок риск. МДС се демонстрира със значими разлики в преживяемостта между отделните подтипове, възрастта и пола. Изходът от заболяването варира според рисковата група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация, като най-точна в прогнозата се явява IPSS-R.

38. Ефраим М, **Мичева И.** Нови биомаркери в диагнозата и прогностичната оценка на пациенти с миелодиспластичен синдром. MEDINFO. 2021; 04. (15т.)

Разгледани са цитогенетичните и молекулярните маркери - основни в определянето на диагнозата и прогнозата при пациенти с МДС. Анализите показват, че мутациите на CBL, IDH2, ASXL1, DNMT3A и TP53 гените са независими прогностични биомаркери, асоциирани с по-кратка преживяемост. Предстои инкорпорирането им в МДС класификациите и прогностичните скоринг системи. Търсенето на допълнителни биологични маркери, като потенциални таргети за повлияване на МДС, ще позволи и персонализиране на лечението на това комплексно и хетерогенно заболяване.

39. Efraim M, **Micheva I.** The role of MDS-CI in the prognostic assessment of patients with myelodysplastic syndrome. Journal of the Union of Scientists - Varna Medicine and Ecology Series. 2021 Nov 21;26(1):25–30. 15)

МДС-специфичният коморбиден индекс (MDS-CI) определя значението на коморбидитетите за изхода от заболяването. Цел на анализа е да се оцени прогностичната стойност на MDS-CI в подгрупите на базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS). За целта определихме MDS-CI при 219 пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Света Марина” – Варна, за периода от май 2010 г. до май 2020 г. WPSS е приложен за прогностична стратификация. Средната възраст на пациентите е 70.7 ± 10.2 години (35–93 години). При пациенти с много нисък/нисък риск според WPSS открихме значителна разлика по отношение на преживяемостта между MDS-CI=0 и MDS-CI>2 (69.2 ± 43.0 срещу 38.3 ± 42.1 месеца, $p < 0.001$). Подобна разлика е установена в групите с интермедирен/много висок риск ($p < 0.001$). Доказахме, че MDS-CI добавя прогностична стойност към установения WPSS. Комбинирането на двете системи позволява прецизиране на прогностичната оценка и преживяемостта при пациентите с МДС.

40. S Dimitrova, L Gercheva, D Gerova, **I Micheva.** Controversial impact of hepcidin metabolism in the pathogenesis of anemia in myelofibrosis. American Journal of Internal Medicine 2020, 8 (4), 153-158. (15т.) CrossRef

Целта на изследването е да се анализират параметрите на метаболизма на желязото и възпалението при пациенти с различни форми и стадии на миелофиброза (МФ). Тридесет и шест пациенти с първична МФ, пост-политемия вера и пост-есенциална тромбоцитемия МФ и четиринадесет здрави контроли бяха включени в проучването. Нивото на хепцидин в групата пациенти е установено статистически по-ниско в сравнение със здрави контроли ($27,64 \pm 41,56$ ng/ml; $111,13 \pm 49,56$ ng/ml; $F=2,81$, $p < 0,001$). Пациентите с новодиагностициран МФ имат значително по-високи нива на хепцидин в сравнение с тези с продължителна еволюция: между 1 и 5 години ($p=0,005$) и >5 години ($p=0,038$). Трансфузионно зависимите пациенти са с по-нисък хепцидин в сравнение с независимите от трансфузии ($10,10 \pm 6,67$ ng/ml; $31,15 \pm 44,37$ ng/ml; $p=0,026$). При пациенти, получаващи циторедуктивно или таргетно лечение, нивото на хепцидин е значително по-ниско в сравнение с пациентите на най-добра поддържаща терапия

(17,74±21,99 ng/ml; 43,05±58,46 ng/ml; p=0,037). Не е открита разлика в нивото на хепцидин в рамките на рисковите групи според DIPSS, нито между подтиповете на заболяването (първичен МФ и вторичен МФ). По-висок хепцидин корелира положително с левкоцитоза и възраст. Установена е силно положителна корелация между хепцидин и IL-6 и по-слаба между хепцидин и IL-8. Демонстрирана е значителна права корелация между IL-6 и IL-8 и отрицателен между серумното желязо и IL-6 и IL-8. Регулацията на хепцидин е сложна и многофакторна. Неговата роля в патогенезата на анемията при миелофиброза е противоречива. Вероятно има по-голямо въздействие в ранните стадии на заболяването и зависи от лечението и трансфузиите.

41. Dimitrova S, **Micheva I**. The role of hepcidin in the pathogenesis, severity of clinical manifestation, and prognosis of patients with myelofibrosis. Journal of the Union of Scientists - Varna Medicine and Ecology Series. 2020 Dec 11;25(1):18–23. (15т.)

Целта на изследването е да се анализират серумните нива на хепцидин при болни с ПМФ и значението му за клиничното протичане, прогнозата и изхода на заболяването. Анализирани са 68 пациенти с ПМФ и 12 здрави контроли. Серумните нива на хепцидин са изследвани по метода ELISA. Средните нива на хепцидин при пациенти с ПМФ са статистически значимо по-високи, в сравнение със здрави контроли (99.05 ng/mL; 20.57 ng/mL; F=7.95; p=0.006). Високи нива на хепцидин корелират с висок риск по DIPSS (p=0.046), носителство на JakV617F мутация (p=0.022), фибротична фаза по WHO 2016 (p=0.062), брой на трансфузии на месец (p=0.005). Липсва корелация с преживяемостта на пациентите. Хепцидинът е биологичен маркер, чието проследяване в хода на МФ би спомогнало за по-точна клинична и прогностична оценка на заболяването.

42. Ванкова, Д., Капинчева, И., **Мичева, И.**, Петрова, И., Петрова, М., Матов, Б., Божинова, Д., Радкова, Ж., 2020. Интегративни научни подходи към комплементарна и алтернативна медицина (КАМ) - изследване на концепция, контекст и качество на живот, Асклепий 2020, том XVI, стр. 102-107. (7.5т.)

Интегративните научни подходи са все по-актуални в съвременните изследователски среди. Те изискват трансдисциплинарност (съчетание на знания и методи от различни научни области), синтез (съчетание на разнообразни концепции и информация в нови знания и разбиране) и сътрудничество (осигуряване на възможност за изследователите

да работят заедно). Представеният проект на тема „Научни подходи към комплементарната и алтернативна медицина (КАМ)-изследване на концепция, контекст и качество на живот“ прилага всички възможности на интегративната наука, залагайки на екипност и актуалност на тематиката.

43. **Iliina Micheva**, Vladimir Gerov, Stela Dimitrova, Merlin Efraim, Liana Gercheva. Outcome after azacitidine treatment in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in the clinic of hematology at St. Marina university hospital, varna. Scripta scientifica medica, 2018;50(1):31-35. (6т.)

Целта на проучването е да се оцени ефикасността на лечението с азациитидин при пациенти с MDS и AML.

В изследването са включени двадесет и седем пациенти с МДС и ОМЛ, лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна и проследявани в продължение на 18 месеца. Оценката на заболяването е извършена на 3-ия месец, 6-ия месец и при прогресия. Средната възраст е 71,5 години. Девет имат рефрактерна анемия с излишък на бласти II (RAEB II), 5 са с хронична миеломоноцитна левкемия II (CMML II), 1 с неклассифицируема MDS (MDS-U) и 12 с AML. Средният брой на приложените цикли е 6 (1-19). Единадесет пациенти са завършили 6 цикъла. Частичен отговор е постигнат при 9 пациенти (33%) (7 MDS и 2 AML), стабилно заболяване при 8 (29%) (5 MDS и 3 AML). Прогресивно заболяване се наблюдава при 10 пациенти (37%). Отговорът корелира с вида на заболяването ($p=0,03$), цитогенетичния риск ($p=0,01$) и преживяемостта ($p=0,000$). След 18 месеца 60% от пациентите с MDS са били живи в сравнение с 41,7% в групата с AML. Средното време до смърт в групата пациенти с AML е 2,5 месеца. Средната обща преживяемост е 10,4 месеца (12,6 месеца за пациенти с MDS и 5,4 месеца за пациенти с AML).Терапията с азациитидин е опция при пациенти в напреднала възраст с високорисков МДС. При пациенти с AML се наблюдава бърза прогресия през първите два цикъла със смъртност от 58,3%.

Доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

44. Ivanova M, Tsvetkova G, Tsvetelin L, **Micheva I**, Hadjiev E, Shivarov V. HLA class II immune editing in JAK2V617 and CALR mutation driven oncogenesis. In HLA 2022 May 1 (Vol. 99, No. 5, pp. 449-449). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY. **Impact factor (2021):8,762, Scopus, Web of Science**

Изследвана е предполагаемата защитна роля на HLA-II алелите за развитието на MPN, управлявани от JAK2V617F и CALRmut. Извършихме NGS типизиране с Holotype HLA комплект (Omixon) на 139 JAK2V617F положителни, 46 CALR екзон 9 мутация положителни MPN пациенти и 1083 здрави контроли. Два алела: HLA-DPB1*03:01, DQB1*04:02 и два хапло-типа: DRB1*11:01~DQB1*03:01~DQA1*05:05~DPB1*02:01, DRB1*11:03~DQB1*03:01~DQA1*05:05~DPB1*04:02 са били значително изчерпани при пациенти с MPN в сравнение с контролите. Освен това наблюдавахме HLA-II алели и хаплотипове със статистически повишени честоти при CALRmut и JAK2V617F позитивни пациенти. Анализът на генната експресия показва по-ниска експресия на HLA-DQA1, HLA-DMA и CD74 в JAK2V617F и CALRmut MPN CD34+ клетки в сравнение с нормалните CD34+ клетки. Освен това, JAK2V617F положителен CD34+ показва понижена регулация на HLA-DMB, HLA-DRB1 и HLA-DRA гени. В заключение това проучване предоставя първо имуногенетично доказателство, че HLA клас II може да ограничи JAK2V617F и CALRmut задвижваната онкогенеза. Специфични HLA-II алели могат да бъдат предсказващ маркер за отговор на имунотерапии, регулиращи експресията на HLA.

45. **I. Micheva**, V. Gerov, S. Dimitrova, Y. Petrov, I. Resnick:P549 A single center experience of haploidentical stem cell transplantation with unmanipulated graft-case series of eleven patients. Bone Marrow Transplantation (2022) 57:100–416; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01798-0>

Хаплоидентичната трансплантация на стволови клетки (haplo-SCT) се счита за клинична терапевтична възможност за пациенти, които са показани за алогенна трансплантация на стволови клетки. Броят на пациентите, трансплантирани с хапло-роднина, се увеличава всяка година в световен мащаб поради неговата осъществимост и достъпност. Последните постижения в областта на хапло-HSCT позволяват на голям брой пациенти с високорискови хематологични заболявания да се възползват от това лечение, въпреки че нямат съответстващ донор. Представяме 11 пациенти (жени/мъже: 1/1,2; средна възраст 46 години (28-62), 6 с остра миелоидна левкемия, 4 с остра лимфобластна

левкемия и 1 с идиопатична апластична анемия), които са претърпели SCT от хаплоидентичен донор за период от 3 години. При 10 от пациентите е била първа трансплантация, а при един - втора. 54,5% от пациентите са трансплантирани в първа пълна ремисия (CR1), 27,3% - във втора пълна ремисия (CR2) и един - в прогресиращо заболяване. Източникът на стволови клетки при всички пациенти са периферни стволови клетки. При 81,8% е извършен миелоаблативен кондиционен режим, при 18,2% – кондициониране с намален интензитет. Като част от профилактиката на реакцията на присадка срещу гостоприемник (GvHD) е приложен циклофосфамид след трансплантация на 10 пациенти и антитимоцитен глобулин на 1 пациент. Средният брой трансфузирани CD 34 (+) клетки е $6,53 \times 10^6/\text{kg}$ (3,76-9,73). Всички пациенти постигат енграфтмент – на неутрофилите на D + 19 (13-25) и на тромбоцитите на D + 22 (14-35). 36,4% от пациентите са с остра GvHD степен II-IV, 18% - степен IV. По време на анализа 72,2% от пациентите са били живи, 45,5% са постигнали ремисия на заболяването, 27,3% са развили рецидив. При един пациент е наблюдавана недостатъчност на присадката. Причините за смъртта включват остър миокарден инфаркт, ВКВ енцефалит и рецидив. Хаплоидентичният SCT е приемлива опция при липса на съвместим донор и необходимост от навременно лечение.

46. D. Niyazi, **I. Micheva**, T. Stoeva: P321Fecal colonization in patients following hematopoietic stem cell transplantation by multidrug-resistant bacteria: a single center study on microbial spectrum and resistance profile. *Bone Marrow Transplantation* (2022) 57:100–416; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01798-0>

В наши дни антимикробната резистентност е един от най-важните медицински и епидемиологични проблеми. Пациентите след трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT) се считат за високорискова група за инфекциозни усложнения, причинени от мултирезистентни бактерии (MDR). Ентералната микробна флора се счита за основен източник на тези усложнения. Рутинният фекален скрининг за колонизация от MDR бактерии спомага за адекватен избор на емпирична антибактериална терапия, особено в ерата на пандемията от COVID-19 и увеличеното потребление на антимикробни средства. Целта на това изследване е да се изследва спектърът на MDR чревни колонизатори и да се открият гените, свързани с резистентност към бета-лактами и гликопептидни агенти. За двугодишен период (ноември 2019 г. – ноември 2021 г.) са изследвани 74 пациенти.

Общо 44 недублирани MDR бактериални изолати са получени от фекални проби на 28 пациенти след HSCT. Всички изследвани проби са инокулирани върху среда, съдържаща цефотаксим (1 mg/L), CHROMagar™ CPE (BD BBL™, САЩ) и кръвен агар (BD BBL™, САЩ) и бяха инкубирани при 37°C за 24 часа. Идентификацията на видовете и антимикробната чувствителност са определени от автоматизираната система Phoenix (BD, САЩ). Използва се PCR за идентифициране на гените, кодиращи резистентност към цефалоспорини от 3-то поколение, карбапенеми (blaSHV, blaCTX-M, blaTEM, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP, blaOXA-48) и гликопептиди (vanA, vanB, vanC, vanD). ДНК е получена чрез комплект за екстракция на бактериална ДНК SaMag (Sacace, Италия). Извършено е епидемиологично типизиране чрез ERIC и RAPD PCR, за да се определи генетичната връзка между изолатите. PCR продуктите се разделят чрез гел електрофореза. Събрани са общо 44 MDR фекални изолата: *Enterococcus faecium*, n = 14; *E. coli*, n = 10; *Pseudomonas* spp., n = 8; *Enterobacter cloacae* комплекс, n = 7; *Klebsiella pneumoniae*, n = 4 и *Serratia marcescens*, n = 1. Всички *E. faecium* са резистентни към ванкомицин и тейкопланин и положителни към vanA. В групата на грам-отрицателните бактерии, резистентни към 3-то поколение цефалоспорини и/или карбапенеми, са идентифицирани следните гени: blaSHV (n = 4, *K. pneumoniae*), blaCTX-M (*E. coli*, n = 9; *K. pneumoniae*, n = 3; *E. cloacae* комплекс, n = 7; *S. marcescens*, n = 1), blaTEM (*E. coli*, n = 5; *K. pneumoniae*, n = 2; *E. cloacae* complex, n = 6; *S. marcescens*, n = 1), blaVIM (*Pseudomonas* spp., n = 6; *E. cloacae* complex, n = 1). В 13 изолата (46,7%) са открити повече от един резистентен ген: blaCTX-M + blaTEM (n = 13), blaCTX-M + blaTEM + blaSHV (n = 2) и blaCTX-M + blaTEM + blaVIM (n = 1). Епидемиологичното типизиране на *E. faecium*, *E. coli* и *Enterobacter cloacae* комплекс разкри както уникални профили, така и кълстери от тясно свързани щамове, демонстриращи идентични профили. Всички изолати на *K. pneumoniae* показват уникални ERIC профили. Установена е висока степен на фекална колонизация от MDR бактерии (38,3%). Резистентността към цефалоспорини от 3-то поколение се свързва с гените blaSHV, blaCTX-M, blaTEM, а резистентността към карбапенем - с blaVIM. Гликопептидната резистентност се медира от vanA ген. Идентифицирането на епидемиологично свързани изолати е индикация за възможно вътреболнично разпространение на тези MDR патогени и рисков фактор за нозокомиални инфекции, свързани с тези проблемни бактерии.

47. D. Yahya, T. Ruseva, M. Hachmeriyan, L. Angelova, T. Chetvenkov, I. Micheva. Cytogenetic profile of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia - a single centre retrospective study. 54th European Society of Human Genetics (ESHG) Conference. **European Journal of Human Genetics (2022)**, vol 3. Sup. 1 <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01026-1> (2-year Impact Factor*: 4.246) (IF-4,58)

Проведено е ретроспективно проучване върху новодиагностицирани възрастни пациенти с АМЛ, подложени на конвенционален цитогенетичен анализ (ССА) в Лаборатория по медицинска генетика, Варна в периода 01.2019-12.2020 г. Общо 74 пациенти са тествани с помощта на проби от костен мозък и G-banding техника. ССА е извършена в съответствие с Международната система за човешка цитогеномична номенклатура 2016. Кариотипирането е успешно при 63 (85,1%) от оценените пациенти с 11 (14,9%) проби без метафазни плаки. ССА показва нормален кариотип (NK) при 34 (54%) и аномален кариотип в 29 (46%) случая. Според European LeukemiaNet risk stratification 2017, 6 (9,5%) от пациентите са с благоприятен, 44 (69,8%) с междинен и 13 (20,6%) с неблагоприятен риск. Двугодишната обща преживяемост е съответно 64%, 24% и 10% в рисковите групи.

ССА е основен метод в диагностиката на АМЛ, включен в класификацията и стратификацията на риска. Поради технически проблеми методът не винаги е информативен. Също така, предвид известните молекулярно-генетични маркери, значими за диагностика, прогноза и мониторинг, е силно препоръчително кариотипирането да се комбинира с молекулярно-генетичен анализ.

48. Valentina Miteva, Tsanka Ruseva, Dinnar Yahya, Marya Levkova, Milena Stoyanova, Mari Hachmeryan, Ilina Micheva, Lyudmila Angelova. (2022, April). Incidental findings in cytogenetics-the old new. In *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* (Vol. 30, No. SUPPL 1, pp. 560-561). CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON, N1 9XW, ENGLAND: SPRINGERNATURE. (IF-4,58)

За период от 10 години сред 1554 кариотипа на костен мозък, извършени както на деца, така и на възрастни с хематологични заболявания, беше предложено последващо

проследяване при 9 пациенти. При 7 от тях успешно е извършен цитогенетичен анализ на лимфоцити от периферна кръв. Извършена е генетична консултация.

Предполагаема хромозомна аберация въз основа на резултат от костен мозък е потвърдена при 6 пациенти (0,4%) - две Робъртсонови транслокации (14;21) и (13;14), две монозомии X, една парацентрична инверсия и пръстен 18 хромозома. Три от констатациите водят до диагностициране на неподозирано хромозомно разстройство, а другите три изискват генетично консултиране при рискови роднини от първи клас с възможно по-нататъшно въздействие върху тяхната репродукция. Случайните открития винаги са били характеристика на медицината. Трябва да има подходящо проследяване на всеки необичаен резултат разглеждан. В зависимост от волята на пациентите и доброто сътрудничество между генетични консултанти и други болнични клиницисти, редица семейства могат да получат подходяща генетична грижа.

49. Minarik J, Micheva I, Usenko G, Mikala G, Simeonova K, Thuresson M, Jerling M, Xie H, Pour L. PORT (OP-109): Phase 2, Randomized, Pharmacokinetic (PK), Cross-over Study of Peripheral Vs Central Intravenous Administration of Melflufen in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2021 Nov 23;138:4772.

Представени са резултати от проучването PORT (NCT04412707), което има за цел да сравни ФК на мелфалан след централно и периферно приложение на мелфлуфен и да оцени локалната поносимост на периферното приложение на мелфлуфен. Общата ефикасност и безопасност на мелфлуфен при пациенти с RRMM също са оценени.

Мелфлуфен е прилаган само чрез централен венозен катетър (CVC); въпреки това, приложението на периферен венозен катетър (PVC) може да бъде предпочитано от пациентите, ако безопасността и поносимостта са приемливи.

Установява се, че системната експозиция на мелфалан е сходна след приложение на мелфлуфен PVC и CVC. Счита се, че разликите между свързаните с PVC и CVC фармакокинетични параметри за мелфлуфен и дезетил-мелфлуфен нямат клинични последствия, тъй като тяхната продължителност на плазмена експозиция е кратка. Няма локални реакции след приложение на мелфлуфен PVC.

50. Minarik J, Micheva I, Usenko G, Mikala G, Masszi T, Simeonova K, Andersson B, Jerling M, Xie H, Pour L. P-205: PORT (OP-109): Phase 2, randomised,

Pharmacokinetic (PK), cross-over study of peripheral vs central intravenous administration of Melflufen in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2021 Oct 1;21:S151-2.

Мелфалан флуфенамид (мелфлуфен) е конюгат пептид-лекарство с уникални ФК свойства, който бързо прониква в клетките, където се метаболизира до мелфалан или директно, или чрез междинен метаболит, дезетил-мелфлуфен. Мелфлуфен е прилаган само чрез централен венозен катетър (CVC); въпреки това, приложението на периферен венозен катетър (PVC) може да бъде предпочитано от пациентите, ако безопасността и поносимостта са приемливи. Текущото проучване PORT има за цел да оцени фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на приложението на мелфлуфен CVC спрямо PVC при пациенти с RRMM (NCT04412707).

Пациентите (следващи ≥ 2 линии на предходна терапия) са рандомизирани (1:1) на мелфлуфен 40 mg (с перорален дексаметазон 40 mg [20 mg за пациенти на възраст ≥ 75 години] седмично на дни 1, 8, 15 и 22) или чрез PVC в цикъл 1, след това CVC в цикъл 2 (рамо А) или чрез CVC в цикъл 1 и след това PVC в цикъл 2 (рамо В). От цикъл 2 (рама А) или цикъл 3 (рама В) нататък пациентите са получавали мелфлуфен чрез CVC. РК проби се извършват често по време и след 30-минутната инфузия на мелфлуфен. РК параметрите след приложение на CVC и PVC бяха сравнени с помощта на методи за биоеквивалентност. Към анализа (2 юни 2021 г.) 27 пациенти са получавали мелфлуфен (средна възраст 67 години; 48,1% мъже), от които 19 пациенти са получили най-малко две дози и са били оценени за фармакокинетичен анализ. Мелфалан C_{max}, AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} са били биоеквивалентни за приложение на CVC и PVC, както се демонстрира от 90% доверителен интервал (CI) за съотношението на средните стойности в рамките на 80–125%. За мелфлуфен съотношението на средните е 107–117% за фармакокинетични параметри, като всички горни 90% CI са над 125%. За дезетил-мелфлуфен AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} са биоеквивалентни и 90% CI за C_{max} е незначително над горната граница (127%). Мелфлуфен изчезва бързо от плазмата след края на инфузията, със среден полуживот от 5-7 минути. C_{max} на мелфалан се наблюдава средно 7-9 минути след края на инфузията на мелфлуфен и за двата начина на приложение, което отразява забавянето на разпределението на мелфалан от тъканите към плазмата. Не са докладвани локални реакции, свързани с PVC. Общият профил на безопасност на мелфлуфен е в съответствие с предишни проучвания.

51. S. Dimitrova, **I. Micheva**. PB 1123 Interleukin-6 and its relation to clinical and laboratory characteristics of patients with myelofibrosis. HemaSphere, 2021;5:S2 doi: 10.1097/HS9.000000000000056

Целта на изследването е да се анализират серумните нива на IL-6 при пациенти с МФ и връзката им с клиничните и лабораторни характеристики на пациентите. Анализирани са 68 пациенти с МФ (явна МФ -27 пациенти, префиброзна МФ - 25 пациенти, пост-полицитемия вера (пост-PV) МФ -9 пациенти и пост-есенциална тромбоцитемия (ET) МФ-7 пациенти) и 12 здрави контроли. При всички пациенти се анализира степен на фиброза в костния мозък (степен 0-3), носителство на Jak2 V617F мутация, размер на далака при ултразвуково изследване и показатели на периферната кръвна картина (хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, MCV). Серумните нива на IL-6 са измерени чрез ELISA. Нивата на IL-6 са значително по-високи при пациенти с МФ в сравнение със здрави контроли ($26,96 \pm 46,73$ pg/ml; $-0,03 \pm 1,68$ pg/ml; $t = 1,99$; $p = 0,05$). Установена е значителна разлика между здравите контроли, пациенти с изявен МФ ($p = 0,036$) и пациенти с МФ след PV ($p = 0,028$). Нивата на IL-6 са значително по-високи при пациенти с фиброза степен 3 в сравнение с другите степени ($60,4 \pm 77,3$ pg/ml; $p = 0,025$). Съществува силна значима корелация между IL-6 и броя на кръвопреливанията на месец. Не се открива корелация с хемоглобина, броя на левкоцитите, MCV, размера на далака, Jak2 мутация, DIPSS, симптоматично заболяване и лечение.

IL-6 е ключов медиатор в патогенезата и клиничната еволюция на МФ. Неговото участие в установяването на цитокинов рисков модел на МФ го прави потенциална цел за терапевтичен отговор, контрол и мониторинг на заболяването.

52. R. Lukanov, S. Dimitrova, V. Miteva, **I. Micheva**. PB1686 Conventional cytogenetic analysis in patients with multiple myeloma-single center study. HemaSphere, 2021;5:S2 doi: 10.1097/HS9.00000000000005

Целта на изследването е да се определи ролята на конвенционалната цитогенетика във фенотипа на ММ, времето до следващото лечение (TNT) и общата преживяемост (OS). Анализирани са 103 пациенти с новодиагностицирана ММ между февруари 2012 г. – декември 2020 г. G-лентите бяха извършени върху проби от костен мозък. Цитогенетичният риск е определен съгласно класификацията на Mayo Algorithmic

Approach for Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) v.3.0. Пациентите с висок риск са 8,7%, стандартен риск-82,5%. В 8,7% не се получават метафази за цитогенетика. Болните са разпределени в 8 групи по кариотип: нормален кариотип-74,8%, хиподиплоиди-6,8%, хипердиплоиди-2,9%, диплоиди-1,9%, делеции с висок риск-2,9%. Един пациент е с псевдодиплоиден кариотип и един е със сложен кариотип. Чрез кръстосано дискриптивен анализ приблизително половината от пациентите със стандартен цитогенетичен риск са стратифицирани в ISS 3-54,1% (n=46). В групата с висок риск 81,8% са категоризирани в ISS 3. В ISS 1 20 от пациентите са с нормален кариотип и само 2 са с патологичен кариотип: един е хиподиплоиден и един е с del(21) (q22). В ISS 2 от 19 пациенти 17 са с нормален кариотип и 1 е хипердиплоиден. В ISS 3 разпределението е хетерогенно с нормален кариотип в 40; хиподиплоиди в 6; хипердиплоиден при 2, псевдодиплоиден при 1, диплоиден при 2, високорискови делеции при 2 и сложен кариотип при един пациент. Средната OS за цялата група е 39,7±4,2 месеца. Установена е значима разлика в средната OS на база цитогенетичен риск - 40,8±4,4 месеца в стандартен риск и 19,6±6,9 във високорискова група (p<0,05). Установена е значима разлика във времето до третото лечение (ТТТ) в групите цитогенетичен риск (p<0,001). Средният ТТТ при пациенти със стандартен риск е 2,1±5,2 месеца в сравнение с 0 месеца в групата с висок риск. Установихме тенденция, показваща, че пациентите със стандартен риск имат по-дълго време до второ лечение (ТСТ) в сравнение с тези с висок риск (12,9±18,8 месеца; 4,5±9 месеца; p=0,6). Няма разлика между броя на терапиите, цитогенетичния профил и вида на миелома според кариотипа. Цитогенетичният профил при ММ е от изключително значение за стратификацията на риска. Отклонения от нормалния кариотип, открити чрез G-ленти, се откриват при приблизително 20% от пациентите. Въпреки важноста на базираната на FISH рискова стратификация на ММ, ролята на конвенционалната цитогенетика не трябва да се подценява, като дава възможност за откриване на огромно мнозинство от цитогенетични аномалии.

53. M Efraim, I Micheva. AS06-Prognosis/AS06a-Prognostic factors of outcome and risk assessment: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMORBIDITIES AND FRAILITY IN RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME. . Leukemia Research. 2021 Sep 1;108:106681-4. **IF 3,156**

MDS е хетерогенна група от клонални заболявания на хемопоеични стволови клетки, характеризиращи се с неефективна хематопоеза, цитопения и повишен риск от трансформация в AML. Факторите, свързани със заболяването, са включени в установените прогностични точкови системи - IPSS, IPSS-R и WPSS. Добавянето на фактори, свързани с пациента, като слабост и съпътстващи заболявания, може да подобри прогнозата. За оценка и включване на слабост (скала за клинична слабост (CFS)) и съпътстващи заболявания (индекс на коморбидност на Чарлсън (CCI), индекс на коморбидност на хематопоеични стволови клетки (HCT-CI), индекс на коморбидност на MDS (MDS-CI)) в рамките на IPSS, IPSS -R и WPSS за стратификация на риска и оцеляване.

Приложихме CFS, CCI, HCT-CI и MDS-CI при 219 пациенти с MDS, диагностицирани и лекувани в клиниката по хематология на УМБАЛ "Св. Марина" Варна, България в периода май 2010-май 2020 г. IPSS, IPSS -R и WPSS бяха използвани за стратификация на риска.

Анализирахме разпределението на пациентите според CFS. Установихме, че 47% (n = 103) от пациентите са имали резултат от 1-3 точки („нечувствителни“). В групата на „крехките“ пациенти с резултат 4 точки са 14,6% (n = 32), докато в групата на много „крехките“ са 38,4% (n = 84).

Установихме значителна разлика в средната преживяемост според коморбидните индекси и CFS независимо от IPSS-R, IPSS и WPSS (p<0,001). Статистически значима разлика в общата преживяемост беше открита и при оценката на риска спрямо IPSS и CCI (p <0,001), HCT-CI (p <0,001), MDS-CI p <0,001). При анализа с WPSS и CFS установихме, намаляване на преживяемостта с нарастващ CFS резултат. Средната преживяемост на пациенти с нисък WPSS риск и CFS> 5 (много „крехък“) е сравнима с тази при много висок WPSS риск и CFS = 2 („нечувствителен“) (съответно 13 ± ... и 11,7 ± 9,7 месеца). CFS и коморбидностите добавят прогностична стойност на установените прогностични системи. Включването на коморбидния индекс в съществуващите прогностични системи за оценка може да подобри прогнозата при MDS.

MDS is a heterogeneous group of hematopoietic stem cell clonal diseases characterized by ineffective hematopoiesis, cytopenia, and an increased risk of transformation into AML.

54. **I. Micheva**, S. Dimitrova, V. Gerov, T. Nikolova, I Reznik. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas and Hodgkin disease after salvage autologous stem cell

transplantation. Nema Sphere, 2020;4;S1. EHA library. Micheva I. 06/12/20; 298243; pb2329. **IF 1,56**

Целта на това проучване беше да се оцени изхода на пациенти с рефрактерни неходжкинови лимфоми (NHL) и болест на Ходжкин (HD) след спасяваща ASCT. Сред 44 пациенти с NHL и HD, подложени на ASCT в Трансплантационно отделение на УМБАЛ Варна между 2015 и 2019 г., в проучването са включени 23 (52%) пациенти, рефрактерни след 1-7 линии на лечение. 13 пациенти са с HD, 7 с дифузен В-едроклетъчен клетъчен лимфом (DLBCL), 3 с периферен Т-клетъчен лимфом (PTCL). Всички пациенти са били в стадий III и IV при поставяне на диагнозата. По време на ASCT 11 пациенти са били с PR и 12 с PD. Пациентите са мобилизирани след DHAP (n=14), ICE (n=5), Hyper CVAD (n=1), G-CSF (n=2) и IGEV (n=1). 65,2% (n=15) от пациентите са постигнали целевия брой $> 2 \times 10^6 / \text{kg}$ CD34+ клетки след 1 афереза, 34,8% (n=8) - след две аферези със средна реколта от $9,1 \times 10^6 / \text{kg}$ (диапазон $2,02 - 41,5 \times 10^6 / \text{kg}$). Режимите на кондициониране са BEAM (n=12), TECAM (n=9), BeEAM (n=2). 39% (n=9) от пациентите са постигнали CR (6 с HD и 3 с DLBCL) и 61% (n=14) - PR 3 месеца след ASCT. Независимо от отговора, 10 (43%) пациенти са получили консолидиращо лечение с брентуксимаб (9 с HD и 1 с PTCL) в рамките на 3-12 месеца след ASCT. Двама пациенти с PR постигат CR по време на консолидацията. 39% (n=9) от пациентите прогресират в рамките на 6 месеца след ASCT (2 HD, 2PTCL, 5DLBCL). Трима пациенти прогресират по време на консолидацията; двама от тях с HD и PTCL преминават към алогенна трансплантация на стволови клетки, един пациент с HD получава PD-1 инхибитор. Петгодишната преживяемост е 78%. Причина за смъртта е ПБ при петима пациенти и инфекциозно усложнение при един. Високодозовата химиотерапия и ASCT все още са метод на избор при пациенти с рефрактерен лимфом. Стратегиите за консолидация след ASCT могат значително да подобрят резултата в настройките за спасяване.

55. Veselina S Goranova Marinova, Kalina Ignatova, Penka Ganeva, Emil Spasov, **Irina Micheva**, Atanas Radinov, Raya Petrova, Gergana Tzvetkova, Eugueni Hadzhiev, Stefan E Goranov And Liana Gercheva. Therapeutic results in patients with Hodgkin's lymphoma treated with brentuximab vedotin —bulgarian experience. Blood 130 (Suppl 1), 5193-5193 **IF 22,11**

Целта на проучването е да се анализират общият процент на отговор (ORR), типът на отговора, преживяемостта без събития (EFS) и прогностичните фактори при пациенти с лимфом на Ходжкин (ХЛ), лекувани с Brentuximab Vedotin (BV). Изследвани са четиридесет и четири пациенти с ХЛ, лекувани с BV в 5 хематологични клиники в България. Съотношението мъже/жени е 1,1/1, средната възраст е 39,98 +/- 12,48. Най-честият хистологичен вариант е нодуларна склероза 31 (70,5%). Във II клиничен стадий са 13 болни (29,5%), III - 16 (36,4%), IV - 15 (34,1%). В-симптомите са налични при 36 пациенти (81,8%), екстранодално засягане - 17 (15,9%) и голяма медиастинална туморна маса - 14 (31,8%). Всички пациенти преди лечението с BV са получили 4 (2-12) лечебни линии, 50,0% - 3 линии, 27,3% - 4 линии и 9,1% > / = 5 линии. Трансплантация на стволови клетки е извършена при 33 пациенти (75,0%), двама от които с две автоложни SCT и при един авто/ало SCT. ORR е 60,0% (N=24) - пълен отговор е постигнат при 10 (25,0%) и частичен при 14 (35,0%) пациенти. Стабилно заболяване е регистрирано при 7 (17,5%) и прогресия при 9 (20,5%). Пациентите, постигнали поне частичен терапевтичен отговор преди началото на лечението с BV, значително подобряват своя отговор в края на лечението: 15 (62,5%) спрямо 9 (37,5%) с предишна прогресия и стабилно заболяване ($P < 0,05$, $R = + 0,496$). PFS за цялата група е 10 месеца. Медианата на преживяемост не е достигната до края на проучването. Възрастта, полът, хистологичният вариант, клиничният стадий, броят, типът и резултатът от предишни линии на лечение не са повлияли продължителността на PFS. Единственият значим прогностичен фактор, който определя забележително по-дългата ремисия, е качественият терапевтичен отговор: в групата на CR + PR средната PFS не е достигната до момента на анализа, докато при пациенти със стабилно заболяване и прогресия EFS е 7 месеца ($P < 0,001$). Заключение: BV е ефективно лекарство с контролируема токсичност. Резултатите от лечението на нашите пациенти потвърждават натрупания международен опит.

56. **Penka** Ganeva, Yavor Petrov, Georgi Arnaudov, Veselina Goranova-Marinova, Janet Grudeva-Popova, **Iliana Micheva**, Liana Gercheva, Gergana Tsvetkova, Ewgeni Hadjiev, Atanas Radinov, Branimir Spassov, Raya Petrova. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after an ASCT, Bulgarian experience. Bone Marrow Transplantation 53, 603-603 **IF 4,725**

Въвеждането на BV в клиничната практика подобри прогнозата и преживяемостта на пациенти с HL, рецидивирали след ASCT. Цел на проучването е да се оцени общият отговор (ORR), тип отговор, профил на токсичност, преживяемост без събития (EFS) и обща преживяемост (OS) при пациенти с рецидив на HL след ASCT, лекувани с BV. Проучени са тридесет и трима пациенти с HL, лекувани с BV с рецидив след ASCT в 5 хематологични клиники в България. Съотношението мъже/жени е 14/19, средната възраст е 33,1 (17-63 години). Най-често срещаният хистологичен тип е нодуларна склероза при 26 (78,7%). В - симптоми са имали 28 пациенти (84,8%). ASCT беше извършена при всички пациенти, 2 от които бяха две авто и в една авто/ало SCT. Средният брой на предходната противоракова терапия е 3 (диапазон 2-5), включително ASCT. 21 пациенти (63,6 %) са получавали преди това лъчетерапия. BV е въведен за 21 (64,6%) пациенти с рецидив/прогресия след ASCT и за 12 (35,3%) като консолидираща терапия след ASCT. Средният брой цикли е 10 (диапазон 3-16). ORR (CR+PR) е потвърден при 18 пациенти (54,5%): CR при 13 (39,3%), PR при 5 (15,1%), SD при 2 (6%), прогресия при 13 (39,3%). Състоянието в началото на терапията с BV може да има връзка с PFS ($P=0,28$). Пациентите, които са били лекувани с ≤ 10 BV цикъла, са имали по-ниска OS от тези, получили ≥ 10 курса (80,8% спрямо 87,5% $p = 0,060$). Пациентите, които са били лекувани с ≤ 10 цикъла BV, са имали по-ниска PFS от тези с ≥ 10 цикъла. (42,2% спрямо 59,3% $p = 0,023$). Пациентите, които са отговорили с прогресия след лечение с BV, са имали по-ниска OS от тези, които са отговорили с CR, PR, SD (40,1% спрямо 100% $p = 0,010$). Броят на курсовете, проведени с BV, е независим фактор, който влияе на OS и PFS. Като цяло лечението се понася добре и профилът на токсичност е подобен на докладвания по-рано. Неврологична токсичност се наблюдава при 6, един пациент спира терапията поради алергична реакция; аспергилоза на белия дроб ($n=1$), реактивиране на хепатит В при един. Докладът показва, че BV като самостоятелно средство е ефективно, безопасно и се понася добре в стандартната клинична практика.

57. **I Micheva, S Dimitrova, V Gerov, T Chervenkov, L Gercheva, I Reznik.** Effectiveness of chemo-G-CSF protocols for mobilization of peripheral stem cells in patients with non-hodgkin lymphomas and hodgkin disease-single center experience. Bone Marrow Tansplantation 54, 616-617. **IF 4,725**

Ретроспективно анализирахме пациенти с R/R NHL и HD, преминали химиомобилизация и афереза в трансплантационното отделение на клиниката по хематология, УМБАЛ „Света Марина“, Варна.

Четиридесет пациенти, 29 с NHL (18 DLBCL, 6 PTCL, 4 MCL, 2 FL, 1 PBL) и 11 с HD, средна възраст 44,5 години, 27 мъже и 13 жени, бяха мобилизирани между 2019 г. и 2021 г. Всички пациенти са били в стадий III и IV при диагностицирането. 29 от пациентите са мобилизирани след една линия лечение, шестима след две линии лечение и петима след 3 и повече линии лечение. По време на мобилизирането 29 (72,5%) са били в пълен отговор, 5 (12,5%) са с частичен отговор и 6 (15%) с прогресиращо заболяване. Общо 36 (90%) пациенти са постигнали най-малко 2×10^6 CD34(+) клетки/kg след 1-3 афереза със среден добив от $8,44 \times 10^6$ /kg (диапазон 2,0-41,5). При четири пациенти мобилизацията е неуспешна (3 CY и 1DHAP). Трима пациенти бяха успешно мобилизирани след проведена ASCT. Средният добив за пациенти, получаващи DHAP, е $10,02 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg, $3,04 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg за CY, $8,56 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg за IGEV, $6,76 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg за ICE, $10,52 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg за СНОЕР. Пациентът, мобилизиран с VTD-PACE, постигна $2,2 \times 10^6$ CD34(+) клетки/kg след 2 афереза. 19 от пациентите са постигнали целевия брой $> 2 \times 10^6$ CD34+ клетки след 1 афереза, 15 след две и 2 след три афереза. Средното време до афереза е 13 дни (8-18) без значителна разлика между режимите. Средният брой на левкоцитите по време на аферезата е $42,8 \times 10^9$ /L след DHAP, $34,5 \times 10^9$ /L след CY, $21,2 \times 10^9$ /L след IGEV, $23,1 \times 10^9$ /L след ICE, $45,8 \times 10^9$ /L след СНОЕР. Установена е корелация между белите кръвни клетки и събраните CD34 ($p=0,005$). Тромбоцитопения степен 3-4 е установена при 8 пациенти (5 DHAP, 1 ICE, 1 IGEV, 1 VTD-PACE). Регистрирана е анемия степен 3-4 при 3 пациенти (2 DHAP и 1 VTD-PACE). Не е открита корелация между добива на CD 34+ и възрастта, броя на предишните линии химиотерапия, отговора преди мобилизацията, вида на лимфома и клиничния стадий.

Нашите резултати показват, че протоколите за химио-G-CSF имат сравнима ефективност с приемлива токсичност и превъзхождат CY-G-CSF за мобилизиране на стволови клетки при пациенти с лимфом.

58. Vs Goranova-Marinova, K Ignatova, P Ganeva, E Spasov, G Arnaudov, **I Micheva**, L Gercheva, A Radinov, R Petrova, G Tzvetkova, E Hadzhiev, L Bogdanov, N Tzvetkov, B Spasov, Z Grudeva-Popova, D Tumbeva. Prognostic factors influencing outcome after therapy with brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory

Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*, vol. 30, supplement 5, 2019.
DOI: 10.1093/annonc/mdz251.008 **IF 32,976**

Целта на изследването е да се анализират прогностичните фактори, влияещи върху изхода след терапия с BV при рецидивиращи или рефрактерни пациенти с лимфом на Ходжкин. Изследвахме шестдесет и четири (64) пациенти с лимфом на Ходжкин, лекувани с BV в шест хематологични клиники в България. Всички пациенти преди лечението с BV са получили медиана от 4 (2-12) линии на лечение, 30 (46,9%) са получили ≥ 3 линии. Автоложна трансплантация на стволови клетки (autoSCT) е извършена при 45 (70,3%) пациенти, двама от които с две автоложни SCT и при един авто/ало SCT. ORR е 60,9% (N = 39). Пълен отговор е постигнат при 39,1% (25) и частичен отговор при 21,9% (14) пациенти. Стабилно заболяване е регистрирано при 10,9% (7) и прогресия при 28,1% (18). PFS за цялата група е 14 месеца. Медианата на преживяемост не е достигната до края на анализа. Поне частичният терапевтичен отговор е значително по-висок при пациенти с химиочувствително заболяване преди автоложна SCT (P = 0,006, R = +0,340), тези, които са претърпели автоложна SCT (P = 0,021, R = -0,335) и когато BV е започнала като консолидираща терапия от месец 3 след автоложна SCT (P = 0.02, R = +0.287). Единственият значим прогностичен фактор, който определя забележително по-дълъг EFS, е типът на самия терапевтичен отговор: в групата на CR + PR средната PFS не е достигната до момента на анализа, докато при пациенти със стабилно заболяване и прогресия EFS е 7 месеца (P <0,001). BV е най-ефективен при пациенти с химиочувствително заболяване и когато се използва като консолидираща терапия рано, до 3-ия месец след autoSCT.

59. **I Micheva**, S Useir, L Gercheva. Efficacy and safety of rituximab biosimilar truxima in patients with chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin's lymphomas: pb1912. *Hemasphere* 3, 871. 2019. **IF 0,86**

Целта на проучването е да се оцени ефикасността и безопасността на лечението с Truxima™ в комбинация с химиотерапия при пациенти с NHL и CLL, проследявани в продължение на 12 месеца. Общо 51 пациенти, 28 мъже и 23 жени, са лекувани с руксима™ в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. Truxima™ се прилага в доза от 375 mg/m² на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия. Средната възраст е 68,5 години. 22 пациенти са били с CLL, един

синдром на Richter, 16 с дифузен голям В-клетъчен лимфом (DLBCL), 4 с мантелно клетъчен лимфом (MCL), 4 с дребноклетъчен лимфом (SCL), 4 с маргинално зонов лимфом (MZL). Truxima™ е комбинирана с различни химиотерапевтични схеми: CHOP при 11 пациенти, Bendamustin при 23, FC при 6, MINE при 3, ACVBP при 1, COP при 3, ICE при 1 и Leukeran при 1. При 34 пациенти Truxima™ е приложен като първа линия лечение, при 12 пациенти като втора линия, при 5 от тях като трета линия. 30 пациенти са завършили лечението си към момента на анализа. Пълен отговор е постигнат при 9 (30%) пациенти, частичен отговор при 17 (56,7%) пациенти, стабилно заболяване при 4 (13,3%). Прогресивно заболяване е наблюдавано при 1 пациент с DLBCL. Хематологична токсичност степен 3 или 4 е регистрирана при 5 пациенти (9,8%). Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 5,8% от пациентите от степен 1 и 2. Нашият опит показва, че Truxima™ е ефективно лечение без неочаквани странични ефекти. Освен това цената може да бъде фактор при терапевтичния избор.

60. **I Micheva**, S Dimitrova, S Rangelova, B Chaushev, L Gercheva. The role of 18f-fdg PET/CT in the initial diagnosis and staging of patients with multiple myeloma: pb2181. *Hemasphere* 3, 979. 2019. **IF 0,86**

Целта на проучването е да се оцени степента на костно заболяване и екстрамедуларно засягане по време на първоначалната диагноза на пациенти с множествен миелом (ММ) с помощта на 18F-FDG PET/CT. В изследването са включени 42 пациенти с новодиагностицирана ММ. Стадият на заболяването се определя според ISS. 18F-FDG PET/CT беше използван за откриване на костни лезии и стадият беше преоценен според Durie–Salmon PLUS SS. Според ISS 17 пациенти са били в етап 1, 11 - в етап 2 и 14 - в етап 3. Според Durie–Salmon PLUS SS 6 пациенти са били в етап I A, 12 в етап II A, 9 пациенти в етап IB, 13 пациенти в етап III A и 2 в стадий IIIB. 8 от пациентите, оценени в стадий 1 според ISS, са преоценени в по-висок стадий според Durie–Salmon PLUS SS- 5 в етап II A и 3 в етап III A. 4 от 11 пациенти в II ISS са оценени като IA и IB според Durie–Salmon PLUS SS, а 4 са оценени като IIIA. 2 от 14 от пациентите, оценени в стадий 3 според ISS, са оценени в IA и 4 в II A според Durie–Salmon PLUS SS. Не е установена корелация между стадия според Durie–Salmon PLUS SS и типа ММ Ig, инфилтрацията на плазмените клетки на костния мозък, LDH и нивото на хемоглобина. Не е открита корелация между броя на костните лезии и тяхната активност (точкова система на

Deauville). Двете системи за имат еднакво въздействие върху преживяемостта. 18F-FDG PET/CT има висока чувствителност и специфичност при пациенти с ММ. Правилното стадиране с помощта на 18F-FDG PET/CT може да служи като основа за клинична оценка и вземане на клинични решения.

61. B Chaushev, I Micheva, P Bochev, J Dancheva, C Yordanova, A Klisarova, Diagnostic accuracy of 18f-fdgpct in detection of bone lesions in patients with multiple myeloma. European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging 43, S319-S319 **IF 7,277**

Множественият миелом (ММ) е най-честата причина за първично злокачествено заболяване на костите. Образната диагностика играе ключова роля в стадирането и прогностичната оценка, както и в планирането и проследяването на лечението. Целта на нашето проучване беше да се оцени диагностичната точност на 18F-FDG PET/CT при 18 патента с ММ при оценката на степента на костно заболяване по време на първоначалната диагноза. В изследването са включени 18 пациенти (9 мъже и 9 жени; възрастова граница 42-68 години) с новодиагностициран IgG ММ. PET/CT беше използван като стадираща процедура за откриване на костни лезии и стадият беше определен съгласно Durie - Salmon PLUS Staging Systems. Корелативни образни данни бяха налични в повечето от случаите и включваха рентгенографско изследване на скелета при 11, КТ при 7 и ЯМР при 2. При 13 пациенти 18F-FDG PET/CT откри по-голям брой костни лезии в сравнение с другите методи за образна диагностика. При 5 пациенти няма разлика в броя на костните лезии, включително двата случая, при които е извършен ЯМР. Според Durie - Salmon PLUS Staging Systems 18F-FDG PET/CT открива 13 пациенти в стадий I, 4 в стадий II и 1 пациент в стадий III. 18F-FDG PET/CT показва висока специфичност и чувствителността и има ключова прогностична стойност при пациенти с ММ. 18F-FDG PET/CT превъзжа конвенционалната рентгенография при диагностиката на костни лезии при ММ.

62. I Micheva, S Dimitrova, R Rachev, H Varbanov, M Mehmed, V Gerov, A Antonov, L Gercheva. Bortezomib maintenance treatment in patients with multiple myeloma-a single center experience, Haematologica. 2016/6/:796-796. **IF 7,702**

Целта на анализа е да се определи ролята на поддържащата терапия (MT) с Bortezomib при пациенти с ММ след постигане на пълен отговор (CR) или много добър частичен отговор (VGPR). Бортезомиб е използван като консолидираща терапия след автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Други изпитвания са изследвали мястото му като поддържаща терапия при пациенти с ASCT и пациенти, които не отговарят на условията за ASCT. В анализа са включени 37 пациенти с новодиагностициран симптоматичен ММ с CR или VGPR след индукционни режими, базирани на Bortezomib. 23 пациенти са получавали MT с бортезомиб 1,3 mg/m² веднъж на всеки 2 седмици. 14 пациенти останват на проследяване до прогресия. След средно проследяване от 31,8 месеца (диапазон 10-65 месеца) нито един от пациентите на Bortezomibe MT не е прогресирал. За разлика от това, в групата пациенти при проследяване, 12 от 14 пациенти прогресират в рамките на средно време от 24,17 месеца (диапазон 7-60 месеца). Не е открита корелация между прогресията и типа на миелома, ISS стадия, типа отговор и ASCT. Нашите резултати разкриват ползата от поддържащата терапия с бортезомиб при пациенти, достигнали CR или VGPR.