

## **Резюмета на научните трудове на д-р Николай Цонев, д.м.**

### **I. Клинични случаи**

**Представени са 2 клинични случаи, които са публикувани в международни научни списания, отразяващи диагностицирането и лечението на рядко срещани заболявания и усложнения в областта на онкологията.**

#### **1. Primary Adenoid Cystic Carcinoma of the Skin with Multiple Local Recurrences**

Authors: Ivan Dimitrov Tonev, Yana Stoeva Pirgova, Nikolay Vladimirov Conev

Publication date: 2015

Journal: Case reports in oncology

Volume: 8

Issue: 2

Pages: 251-255

Publisher: Karger Publishers

Primary adenoid cystic carcinoma (PACC) of the skin is a rare tumor with fewer than 70 cases studied in detail in the English literature. This type of tumor shows a prolonged course and a growth pattern usually manifested by multiple local recurrences and has a low potential for distant metastases. The most important modality for primary treatment is surgical resection followed by radiotherapy. We report a woman aged 43 years at the time of diagnosis, who presented with a slow-growing nodule in the right axilla without lymph node enlargement. A wide local excision was performed, and the histology revealed an adenoid cystic carcinoma. During the next 24 years, another four local recurrences were excised (the last one in 2015) and confirmed histologically to be adenoid cystic carcinoma. The patient was given 44 Gy of radiotherapy after the second surgery

in 1996. PACC of the skin is a rare tumor with insufficient data concerning the efficacy of the surgical technique and chemotherapy and radiotherapy treatment, even more so in the case of multiple recurrences. After the last recurrence, the patient was offered an active follow-up based on the long tumor-free intervals in the past and because the site of the primary tumor allowed further surgical excisions in future recurrences.

## **2. Rare case of ameloblastoma with pulmonary metastases**

Authors: Ivan Valkadinov, Nikolay Conev, Dian Dzhankov, Ivan Donev

Publication date: 2017/8/31

Journal: Intractable & rare diseases research

Volume: 6

Issue: 3

Pages: 211-214

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement

Ameloblastoma is a rare low-grade odontogenic tumor of epithelial origin. The World Health Organization (WHO) has defined malignant ameloblastoma (MA) as a histologically benign appearing ameloblastoma that has metastasized. Treatment of the primary Ameloblastoma usually consists of radical excision of the tumor and adjuvant radiotherapy. Chemotherapy should be used to treat metastases due to its indolent clinical course. Presented here is the case of a 43-year-old woman who was admitted to a hospital in 2006 with a large mass involving the neck and left mandible. The mass had formed over years and had been neglected. The woman was diagnosed with a primary ameloblastoma of the mandible. Surgical resection was performed, followed by adjuvant radiotherapy. In September 2016, she was admitted again, and the findings were consistent with metastases of the previously identified Ameloblastoma to the lungs. The patient was evaluated for further chemotherapy with 6 cycles of cisplatin at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> on day 1, 5-FU at a dose of 1000 mg/m<sup>2</sup> /day on day 1-4 (3 wk), and pegylated filgrastim. The current

case represents the classical course of a rare disease, which in this instance involved the common presentation of MA. This case is a valid incidence of MA based on the typical histology, findings from a lung biopsy, the immunohistochemical profile of the tumor, the typical clinical features, and a history of a previous primary disease.

## **II. Статии, публикувани в научни списания:**

Представените трудове се отнасят към 6 основни проблема, групирани по тематични раздели, както следва:

### **1. Трудове в областта на молекулярната биология в онкологията**

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

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

Publication date: 2012

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 2012/1

Pages: 40-42

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

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

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

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

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

Publication date: 2012

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2012

Pages: 37-39

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

MET е тирозин-киназен рецептор за хепатоцитния растежен фактор (HGF). Системата HGF/MET е необходима по време на ембрионалното развитие, а аберантно активираният MET-сигнален път благоприятства туморното развитие, метастазиране и развитие на лекарствена резистентност. Цел на този обзор е да обобщи молекулярните механизми, чрез които оста HGF/MET индуцира развитието на пролиферативни инвазивни фенотипове и допринася за развитие на лекарствена резистентност. Проблемът е важен за разбиране на механизмите за туморна прогресия и предоставя привлекателни прицели за антитуморна терапия.

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

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

Publication date: 2012

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2012

Pages: 31-36

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

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

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

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

Publication date: 2012

Journal: Списание на Българско онкологично дружество /Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2012

Pages: 44-48

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

Микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) са малки РНК-молекули, изградени от около 21-25 нуклеотида, които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генна експресия чрез свързване с комплементарни 3'нетранслирани области(3'UTR) на информационна РНК. До този момент са открити хиляди миРНКи в различни растения, животни и микроорганизми. Натрупани са редица доказателства за участие на миРНК в

разнообразни биологични процеси, като регулатори на клетъчна пролиферация, диференциация, апоптоза и други явления, свързани с онкогенезата, в това число и при колоректален карцином (КРК).

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

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

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

Publication date: 2017/1

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2017

Pages: 12-16

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

Представя се ретроспективен анализ на 98 болни с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий, провели първа линия 5-ФУ базирана химиотерапия в УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. Проведе се имунохистохимичен анализ за експресия на Beclin-1 – маркер за автофагия в първичния тумор. Средната преживяемост без прогресия (PFS) за групата пациенти с ниска експресия на Beclin-1 бе 7.7 месеца (95% CI, 4,6-6,4), срещу 5.5 месеца (95% CI, 5,6-9,9) за групата с висока експресия (log rank test  $p=0,04$ ). Cox регресионния анализ показва, че болните с висока експресия на Beclin-1 имат тенденция за повишен риск от прогресия на болеста HR-1,44 (95% CI, 0,9-2,2;  $p=0,09$ ).

### **1.6. Автофагия при солидни тумори**

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

Publication date: 2016

Journal: Studia Oncologica

Issue: 1/2016

Pages: 47-56

Publisher: Парадигма

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

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

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

Publication date: 2015/10/5

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 47

Pages: 20-25

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

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

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

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

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

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



Publication date: 2016/3/10

Journal: Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers

Volume: 22

Issue: 1

Pages: 1039-1044

Publisher: Peytchinski, Gospodin Iliev

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

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

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

**Conclusion:** The addition of bevacizumab to 5-Fu based chemotherapy improves PFS for patients with metastatic colorectal cancer. Expression of tumor NP-1 is a potential biomarker candidate for

prediction of clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer, treated with first line chemotherapy plus bevacizumab.

### **1.9. Некроптоза**

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

Publication date: 2017

Journal: *Studia Oncologica*

Issue: 1/2017

Pages: 59-68

Publisher: Парадигма

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

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

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

Publication date: 2017

Journal: Варненски медицински форум

Volume: 6

Issue: 2

Pages: 92 – 98

Комплексната роля на различните видове клетъчна смърт при раковите заболявания е сложна и продължава да се разкрива. Наблюденията показват, че и трите процеса- апоптоза, автофагия и некроза могат да съществуват в един тумор и тяхното относително участие, диктува траекторията на туморния растеж, регресия и отговор към анти-туморна терапия. Анализа на клетъчната сигнализация може да разкрие и да осигури нови биомаркери, отразяващи функционалната активност на тези процеси, които ще подпомогнат индивидуализираната терапия при карциномно болните. В този преглед сме се спрели на някои основни пътища и регулатори свързани с клетъчната смърт и оцеляване, които осигуряват метаболитна устойчивост в туморите, водещи до резистентност към химиотерапия и неуспешно лечение на рака.

### **1.11. Serum expression levels of miR-17, miR-21, and miR-92 as potential biomarkers for recurrence after adjuvant chemotherapy in colon cancer patients**

Authors: Nikolay V Conev, Ivan S Donev, Assia A Konsoulova-Kirova, Trifon G Chervenkov, Javor K Kashlov, Krasimir D Ivanov

Publication date: 2015

Journal: Bioscience trends

Volume: 9

Issue: 6

Pages: 393-401

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement

The present study examined whether miR-17, miR-21, miR-29a, and miR-92 that are dysregulated in colon cancer (CC) can serve as potential predictive markers for relapse of disease after radical surgery and adjuvant chemotherapy. Real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction was used to measure the expression levels of the miRNAs in serum samples from 37 patients with CC and 7 healthy individuals, tested as a control group. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was then used to evaluate the predictive performance of the four miRNAs alone or in combination and compare it with carcinoembryonic antigen. The expression of miR-17, miR-21 and miR-92 were significantly higher in serum of patients with disease relapse. The AUCs for miR-17, miR-21, miR-92 for Nx patients were 0.844, 0.948, and 0.935, respectively ( $p < 0.05$ ). Combining the four miRNAs for stage III patients increased the diagnostic performance, yielding an AUC of 0.881, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 85.7% ( $p < 0.05$ ). Our study suggests that the expression levels of serum miR-21, miR-17, and miR-92 in patients with CC who underwent radical surgery and adjuvant chemotherapy may have diagnostic value for differentiating between recurred and non-recurred patients.

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

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

Publication date: 2017/4/30

Journal: Bioscience trends

Volume: 11

Issue: 2

Pages: 221-228

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences

AdvancementThe current study sought to evaluate the predictive and prognostic performance of pretreatment values of maximum standardized uptake value (SUVmax) in 43 patients with colon cancer and unresectable liver metastases. A retrospective analysis was conducted in the population of patients with colon cancer who underwent 18F-FDG-PET/computed tomography (CT) scans for staging before start of first line 5-Fluorouracil-based chemotherapy. Expression of Beclin-1 in cancer cells was evaluated in primary tumors by immunohistochemical staining. Pretreatment SUVmax for the liver metastases was not able to predict progression free survival, but was significantly associated with poorer overall survival, hazard ratio 2.05; (95 % CI, 1.016–4.155). Moreover, a negative correlation was found between SUVmax and expression of a marker of autophagy – Beclin-1 ( $\rho = -0.42$ ,  $p = 0.006$ ). This suggests that pretreatment SUVmax on 18F-FDG PET/CT is a useful tool to help predicting survival outcome in colon cancer patients with unresectable liver metastases and may significantly discriminate between patients with low and high expression level of Beclin-1 (AUC = 0.809, 95% CI: 0.670–0.948,  $p = 0.001$ ).

### **1.13. Serum levels of RIPK3 and troponin I as potential biomarkers for predicting impaired left ventricular function in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and normal troponin I levels prior percutaneous coronary intervention**

Authors: Javor K Kashlov, Ivan S Donev, Jordanka G Doneva, Veselin D Valkov, Arpine D Kirkorova, Peter I Ghenev, Nikolay V Conev, Temenuzhka R Radeva, Borislav D Ivanov, Zhaneta T Georgieva

Publication date: 2016

Journal: Bioscience trends

Volume: 10

Issue: 4

Pages: 294-299

Publisher: International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences

AdvancementThe current study examined the serum levels of receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) in 51 patients with New York Heart Association (NYHA) class III-IV heart failure, 53 patients with myocardial infarction with ST elevation (STEMI), and 19 healthy subjects serving as a control group. An enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of RIPK3 expression in serum. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was then used to evaluate the predictive performance of RIPK3 and troponin I in patients with STEMI. In patients with normal levels of troponin I prior to percutaneous coronary intervention (PCI), serum levels of RIPK3 and troponin I after PCI were sufficient to differentiate patients with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) from those with impaired left ventricular function after PCI (AUC = 0.780 (95% CI: 0.565-0.995, p = 0.043) with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 71.4% vs. AUC = 0.735 (95% CI: 0.530-0.941, p = 0.038) with a sensitivity of 88.2% and a specificity of 63.6% at the optimal cutoff values, respectively). Moreover, elevated levels of troponin I after PCI were associated with an increased risk of an LVEF < 50% prior to discharge (odds ratio, 1.014; 95 % CI, 1.001 to 1.027; p = 0.03), while elevated levels of RIPK3 were not associated with such a risk. The current findings suggest that in patients with normal levels of troponin I prior to PCI, serum levels of RIPK3 and troponin I can serve as a potential marker to identify patients with a decreased LVEF, thus possibly allowing an early shift to more intensive therapy.

#### **1.14. Иммунологични механизми, основи и видове имунотерапия при солидни тумори**

Authors: Ася Консулова, Иван Донеv, Николай Цонев, Елеонора Димитрова, Александрина Христова, Соня Драганова, Красимир Киров

Publication date: 2015

Journal: Studia Oncologica

Issue: 1

Pages: 29-48

Publisher: Издателство Парадигма

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

### **1.15. Антиангеогенезно лечение - рационалност, механизми на действие и клинично приложение в медицинската онкология**

Authors: Консулова А., Донев И., Цонев Н., Тонев И., Калев Д.

Publication date: 2015

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 2015/2

Антиангиогенезните инхибитори навлизат все по-настойчиво в медицинската онкология, което налага търсене на биомаркери за отговор и резистентност. Приложението им във високи дози може да доведе до преходен отговор, но едновременно и до тежка токсичност или развитие на по-агресивен тумор. Антиангеогенезно лечение, приложено без цитотоксичен агент, е неефективно за редуция на ту-морната маса в модели при мишки. Някои ефекти на тези молекули могат да повлияят преноса и функцията на кръвни-те прогениторни клетки и на имунните ефекторни клетки, водещо до стимулиране или забавяне на туморния растеж. Сложността на ангиогенезното потискане обуславя необходимост от специфичен набор биомаркери за различни карциномни локализации и

съответни антиангиогенезни инхибитори. Засега има само няколко рандомизирани изпитвания, изследващи ретроспективно циркулиращи биомаркери. Статията е литературен обзор за антиангиогенезните стратегии и тяхната клинична предикция.

### **1.16. Експресия на микрорибонуклеинови киселини при колоректален карцином: възможности за нови биомаркери**

Authors: Цонев Н, Донев И, Червенков Тр, Георгиева М, Консулова А, Тонев И, Калев Д

Publication date: 2013

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 1/2013

Pages: 42-46

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

MicroRNA (miRNA) are small RNA molecules composed of 21-25 nucleotides that do not code proteins. They have an important role in regulating gene expression. There is a lot of evidence confirming the participation of miRNA in various biological processes as regulators of cell proliferation, differentiation, apoptosis and other oncogenetic mechanisms, including in colorectal cancer (CRC). Recent studies have reported significant levels of miRNAs in serum, other body fluids and tissue raising the possibility that miRNAs could serve as useful clinical biomarkers.

## **2. Трудове в областта на онкопсихологията**

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

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



Publication date: 2018

Journal: Списание на Българско онкологично дружество/Journal of Bulgarian Cancer Society

Issue: 2018/1

Pages: 82-90

Publisher: Българско онкологично дружество/Bulgarian Cancer Society

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

## **2.2. Скрининг за дистрес при онкологично болни**

Authors: Мартина Иванова, Асен Янчев, Николай Цонев, Иван Донев, Елеонора Димитрова, Драгомир Стоянов, Явор Кашлов, Камелия Братоева, Станислава Пенева

Publication date: 2018

Journal: Studia Oncologica

Volume: 1

Pages: 31-39

Publisher: Парадигма

## **3. Други трудове в областта на онкологията**

### **3.1. 2-year single center clinical experience in patients with colon cancer stage II and III receiving adjuvant chemotherapy**

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

Publication date: 2015/6/11

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 47

Issue: 2

Pages: 43-48

#### **Abstract**

**Introduction:** Colorectal cancer is the most commonly diagnosed gastrointestinal cancer worldwide. For patients without metastatic disease, surgery is the first option used with curative intention, for stage I disease the adequate treatment consists only of surgical excision. In stage III additional adjuvant chemotherapy post-surgery is recommended. In stage II colon cancer, adjuvant treatment remains controversial. We aim to stratify patients according to different criteria, identify those with recurrence within the first year post last cycle of adjuvant chemotherapy and discuss those primary results. **Materials and methods:** a total of 52 patients who were subject to curative resection of stage II and III colon adenocarcinoma and who were administrated 5 FU based adjuvant chemotherapy were included and were followed for a period of two years. **Data analysis** was performed. **Result:** After a mean of 2 years of follow-up, recurrence was identified in 16 patients. None of stage II patients (n=6) and 3 patients in stage III (n=6) experienced recurrence. Patients with Nx cancer (n=30) were detached in separate group. Thirteen of them experienced recurrence (9 patients had relapse within 6 months after surgery – defined as synchronous metastatic disease). **Conclusion:** Surgery remains the cornerstone of treatment for the majority of colon patients. The selection of optimal chemotherapy for each patient is a complex process and there is a practice evidence gap which remains a significant problem. Our results for relapse are comparable with the reported ones worldwide. The reports suggest that there is still lack of evidence in the adjuvant colon cancer chemotherapy worldwide.

### **3.2. Невротоксичност на противотуморни медикаменти**

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

Publication date: 2018/1

Journal: Варненски медицински форум

Volume: 7

Issue: 1

Pages: 13-19

Publisher: МУ-Варна

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

Противотуморните препарати водят до два типа токсичност - периферна невротоксичност, състояща се основно от периферна невропатия и централна невротоксичност, която включва от незначителни когнитивни увреждания и дефицити до енцефалопатия с деменция или дори кома.

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

### **3.3. Дефинитивно лъчелечение, съчетано с таргетна терапия при локорегионално авансирани карциноми на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс – предварителни резултати по отношение опыта на един център с приложение, поносимост и ранни странични реакции**

Authors: Хр. Ивановска, Е. Енчева, Радева, Т, Д. Паламудова, Г. Илиев, С. Билюкова, Т. Гуглева, К. Желев, Е. Димитрова, Н. Цонев, И. Щерев

Publication date: 2018

Pages: 50-56

Journal: International Bulletin of Otorhinolaryngology

Abstract:

Objective: To report the clinical experience of Radiotherapy Department at University Hospital St. Marina, Varna, with definitive radiotherapy combined with targeted therapy Cetuximab in patients with locally advanced head and neck carcinoma (LAHNC), the observed toxicity and management protocols

Materials and Methods: The study included 36 patients with LAHNC who received definitive radiotherapy combined with Cetuximab in the period 2015-2018., VMAT and IGRT irradiation techniques were applied in all patients, with a prescription of total dose to 70Gy in the primary tumor and the involved lymph nodes, based on PET-CT. Cetuximab was administered according to the known protocol. Both Radiotherapy and Medical Oncology Departments of the University Hospital "St.Marina" - Varna elaborated common protocol for premedication. The side effects were evaluated by the treating physician according to the CTCAE vers. 4.0

Results: During the application of the loading dose, an anaphylactic reaction was observed in 6 out of all 36 patients. The reduction of maintenance doses with 75% was done only in two patients without interruption of radiotherapy schedule and the planned infusions. One patient refuses to continue therapy. One patient died of cardiac comorbidity in the second week. All the others 26 patients completed the full course radiotherapy combined with full dose target therapy, with only moderate toxicity up to grade 3. No haematological toxicity was observed.

Conclusion: The reported patients compliance was high 75%, with no higher than grade 3 side effects and a good quality of life. To our knowledge currently, this is the first study in Bulgarian clinical practice regarding the application of Cetuximab in combination with radiation therapy and reporting of early toxicity and patients compliance.

#### **4. Трудове в областта на молекулярната биология в кардиологията**

##### **4.1. Dynamic change of NT-PROBNP in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention**

Authors: Javor Kostadinov Kashlov, Veselin Dobrev Valkov, Yordanka Georgieva Doneva, Ivan Donev, Arpine Kirkorova, Galina Arabadzhieva, Lilia Ivanova, Nikolay Conev, Borislav Ivanov, Temenuzhka Radeva, Zhaneta Georgieva

Publication date: 2016/12/20

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 48

Issue: 4

Pages: 9-12

In the recent years important biomarkers have emerged as tools for diagnosis and risk stratification in cardiovascular diseases. Such markers are B- type natriuretic peptide ( BNP) and N- terminal B- type natriuretic peptide (NT-proBNP).

Peripheral blood for the serum levels of NT-proBNP was taken from patients with STEMI before PCI and 24-48hours after the onset of the symptoms of myocardial infarction. Three of the samples from all 53 turned out to be positive to NT – proBNP concentration on Day 0. On day 1 there was a significant elevation of the positive samples 11 from 53 patients ( 20,7%) ( p = 0,01). All patients

with STEMI and elevated serum levels of NT- proBNP have left ventricular ejection fraction <50%.

Our results imply that NT –proBNP level and its increase in the serum may be used as a biomarker for the severity of the ischemic heart disease.

#### **4.2. Роля на HMGB1 в патогенезата на миокардния инфаркт**

Authors: Явор Кашлов, Веселин Вълков, Иван Щерев, Йорданка Донева, Арпине Киркорова, Николай Цонев, Лилия Иванова, Петър Генов, Теменужка Радева, Жанета Георгиева

Publication date: 2016

Journal: Наука Кардиология

Issue: 4

Pages: 175-178

В настоящото проучване ние потвърдихме данните от предишни доклади, че пациенти със STEMI имат по-високи нива на HMGB1 в сравнение със здрави индивиди. Освен това, ние демонстрираме , че високите нива на HMGB1 при постъпване при пациентите със STEMI са свързани с повишен риск от смърт при тези пациенти. HMGB1 има потенциала да бъде нов биомаркер за прецениране на прогнозата при пациенти със STEMI.

#### **4.3. Микрорибонуклеинова киселина 208a – биомаркер за диагноза при сърдечно-съдови заболявания**

Authors: Кашлов Я, Щерев И, Цонев Н, Георгиева Ж, Георгиев Св

Publication date: 2014

Journal: Наука кардиология

Issue: 5 (87)

Pages: 255-260

Publisher: АРБИЛИС

Микрорибонуклеионовите киселини (miRNA) са малки РНК-молекули, изградени от около 21–25 нуклеотида (средно 22), които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генната експресия. Според класическия модел, за да се изяви даден ген, информацията, кодирана в ДНК, се презаписва в информационна РНК, след това се превежда в рибозомите и се синтезира съответният протеин. Скоростта на образуване на нови белтъци подлежи на регулация и обичайно регулиранозвено е презаписването на ДНК в РНК. Микрорибонуклеионовите киселини функционират на по-късен етап като посттранскрипционни регулатори на генната експресия. miRNAs не кодират протеин, но при свързване с тяхната таргетна иРНК в специфична последователност негативно регулират експресията на свързаната с иРНК цел или инхибират транслацията на иРНК. Въпреки че най-често намаляват генната експресия, те също така могат да доведат до повишена генна експресия чрез потискане на изявата на инхибиторните гени. Алтернативно, супресията на miRNA може да доведе до повишена експресия на гени, които са били преди това потиснати.

## **5. Трудове в областта на метаболитен риск**

### **5.1. Маркери на метаболитен риск и подходящи референтни стойности за деца в предучилищна възраст**

Authors: М Латева, В Йотова, С Галчева, Н Цонев, Т Червенков, G Cardon

Publication date: 2017/3

Journal: ПЕДИАТРИЯ

Issue: 1/2017

Pages: 21-24

Световната здравна организация определя затлъстяването като болест, за която прекомерният прием на калории и намалената физическа активност са идентифицирани,

като основен предразполагащ и утежняващ фактор. Цел: Да се установят маркери на метаболитен риск в предучилищна възраст и да се реферират за съответната възраст и пол. Участници и методи: Измерени са ръст, тегло и коремна обиколка (КО) на 40 здрави деца от област Варна на средна възраст 5,31 години (4-7 год.), разпределени като нормални, с наднормено тегло и със затлъстяване според IOTF референтни стойности. Биохимичните изследвания са взети след 12 ч. нощен глад, реферирани спрямо стойности от проучване IDEFICS. Резултати: За нито един от антропометричните показатели не се открива значима разлика между двата пола ( $p>0,05$ ). След изчисляване на HOMA-IR индекса, 32,3% от децата са със стойност между 75-ти и 95-ти перцентил и само едно дете (момче) е със стойност над 95-ти перцентил за съответната възраст - 1,88 (норма  $<1,86$ ). С повишени нива между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст на общ холестерол са 29% от децата, както и 19,4% на LDL-холестерол, останалите имат стойности в рамките на нормата. В цялата изследвана група деца в предучилищна възраст и двата пола са със сходен кардиометаболитен риск. Само едно момче (3,2%) е с ниво на адипонектин под 25-ти перцентил. При реферирание със съответните стойности по пол и възраст, 38,7% от децата са с нива на лептин над 75-ти перцентил. Заключение: С настоящите данни и използвани референтни стойности (IDEFICS) е възможна оценка и проследяване на маркери на метаболитен риск, за които все още не са натрупани достатъчно данни в предучилищна възраст.

## **5.2 Childhood obesity, renal injury and future disease risk**

Authors: Mina Lateva, Dimitrichka Bliznakova, Sonya Galcheva, Yana Bocheva, Maria Neshkinska, Vilhelm Mladenov, Irina Halvadhziyan, Galina Yordanova, Veselin Boyadzhiev, Yoto Yotov, Nikolay Conev, Violeta Iotova

Publication date: 2017/4/25

Journal: Scripta Scientifica Medica

Volume: 49

Issue: 1



Pages: 38-46

**Introduction:** Evidence associates obesity with glomerular hyperfiltration. Concurrent inflammation, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance represent further established risks to renal health in both children and adults. Our aim was to investigate the relationship between childhood obesity and the risk of renal impairment. **Materials and Methods:** A total of 114 obese but otherwise healthy children, who were investigated in 2013, were included in the study (mean age  $11.5 \pm 3.6$ ). Auxology was measured using standard procedures. The pubertal status was defined applying the Tanner scale. Blood and urine tests were performed after overnight fast. Kidney size was measured by standard abdominal ultrasound; kidney volume and estimated glomerular filtration rate were calculated. **Results:** Microalbuminuria was detected in 8.5% of the children, and 40.2% of all patients were with high systolic blood pressure (BP). Close to half of the children (43.4%) showed insulin resistance (assessed by HOMA-IR) and 95.4% displayed hyperinsulinism. Kidney volume correlated with waist circumference (WC) (left  $r=0.636$ ,  $p<0.001$ ; right  $r=0.532$ ,  $p<0.001$ ), as well as with weight and elevated systolic BP. Children with hyperfiltration (9.6% of all) at this stage all had elevated total cholesterol and triglycerides. In further 14.3% of the children (all pubertal) glomerular filtration rate was low, and they had significantly larger kidney volume (left  $p<0.001$ ; right  $p=0.004$ ), HOMA-IR ( $p=0.001$ ), WC and BMI ( $p<0.001$ ) compared to those with normal and hyperfiltration rate. **Conclusion:** To summarize, childhood obesity showed association with established risk factors for renal toxicity. Whether kidney volume in obese children has an independent predictive value of future chronic kidney disease remains to be investigated.

### **5.3. Association between serum CK18 levels and the degree of liver damage in fructoseinduced metabolic syndrome (под печат)**

Authors: Bratoeva, Nikolova, Merdzhanova, Stoyanov, Dimitrova, Kashlov, Conev, Radanova

Publication date: 2018

Book: Metabolic Syndrome and Related Disorders

Volume:

Pages:

Publisher: Mary Ann Libart

Peer Review Only/Not for Distribution

Abstract

**Background:** The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome (MetS) involves the activation of apoptosis in steatotic hepatocytes. Caspase-generated fragments such as cytokeratin-18 (CK-18) in patients with various hepatic impairments are investigated as markers for diagnosis and assessment of disease severity. The goal of the study was to capture early biomarkers of apoptosis and elucidate their role in assessing the presence and extent of hepatic damage in a MetS model. **Methods:** We used male Wistar rats, divided into two groups (n=7): control and high-fructose drinking (HFD) (35% fructose corn syrup for 16 weeks). Metabolic disorders and liver damage were studied by histochemistry (H&E), immunohistochemical, immunological and biochemical testing. **Results:** Our results showed significant increase in liver and serum levels of CK-18 and pro/anti-apoptotic Bax/Bcl2 ratio, and decreased levels of HMGB1 (marker of necrosis) in the HFD group as compared to the control. All HFD rats developed obesity, hyperglycemia, hepatomegaly, microvesicular steatosis, an imbalance in hepatic antioxidative defense (by measuring malondialdehyde and sulfhydryl groups (SH) with no inflammation and fibrosis, elevated serum levels of triglycerides, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and C-reactive protein without changes in serum aminotransferase levels relative to the control group. As a result of the applied regression analysis, we have determined that the variables TNF- $\alpha$  (0.92) and SH (0.659) have a strong complex effect on hepatic CK18 levels with predicted value of the model  $R = 0.9$ . **Conclusion:** The elevated CK-18 serum levels in the HFD group and their association with the histological changes in the liver and biochemical indicators demonstrate the key role of apoptosis in the pathogenesis of HFD-induced liver damage as well as the reliability of CK-18 as a biomarker for non-invasive assessment of liver damages in MetS.

**6. Трудове в областта на интервенционална образна диагностика**

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

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

Publication date: 2015

Journal: Сърце-бял дроб

Issue: 21

Pages: 3-7

Publisher: МУ-Варна

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

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

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

Publication date: 2018/1

Journal: Варненски медицински форум

Volume: 7

Issue: 1

Pages: 5-8

Publisher: МУ-Варна

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

### **6.3. Перкутанна радиочестотна аблация при нерезектабилни чернодробни метастази и хепатоцелуларен карцином**

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

Publication date: 2018/1

Journal: Варненски медицински форум

Volume: 7

Issue: 1

Pages: 9-12

Publisher: МУ-Варна

Отворената хирургия е златен стандарт за лечение на хепатоцелуларен карцином (НСС) и чернодробни метастази от рак на дебелото чер-во. Днес чернодробната резекция

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

### **III. Абстракти, представени на международни научни конференции и публикувани в списания с импакт фактор:**

#### **1. Levels of miR-17, miR-21, miR-29a and miR-92 as recurrence markers after adjuvant chemotherapy in Nx lymph node status colon cancer patients**

Authors: NV Conev, A Konsoulova-Kirova, J Kashlov, I Tonev, I Donev

Publication date: 2016/10/11

Source: Annals of Oncology

Volume: 27

Issue: suppl\_6

Publisher: European Society for Medical Oncology

Background: The benefit of adjuvant chemotherapy in II and III stage patients with colon cancer (CC) is determined in large-scale trials. Despite the surprisingly large number of Nx cases (less than 12 lymph nodes examined), the potential benefit of adjuvant chemotherapy is not known and there are only a few biomarkers that could predict recurrence of the disease. Recent evidence suggests that microRNAs are important cancer markers. Methods: CC patients (n = 18) with Nx lymph node status, who have undergone radical surgery and have completed 5-FU based adjuvant chemotherapy were included. Serum after last cycle of adjuvant chemotherapy was obtained and patients were followed-up regularly for 1 year of follow-up. Real-time reverse transcription

quantitative polymerase chain reaction was used to measure the expression levels of miRNAs (miR-17, miR-21, miR-29a and miR-92), in the patients' samples and in 7 healthy individuals, as a control group. Results: Seven patients from the tested group experienced recurrence after 1 year of follow-up. Within the Nx patients all miRNAs except miR-29a had significant differences in expression levels between the recurred patients vs non recurred patients groups. The area under the receiver operating characteristic curve (AUCs) used to evaluate the predictive performance of the miR-17, miR-21, miR-92 for Nx patients were 0.844, 0.948, and 0.935, respectively ( $p < 0.05$ ). In patients with Nx disease only expression levels of miR-29a were not good enough to discriminate between patients with recurrence and no recurrence of the disease. Conclusions: This study suggests that the expression levels of the tested serum miR-21, miR-17 and miR-92 in Nx patients with CC who underwent radical surgery and adjuvant chemotherapy may have diagnostic value for differentiating between recurred and non-recurred patients.

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

Authors: Nikolay Vladimirov Conev, Ivan Donev, Dragomir Stoyanov, Martina Ivanova, Eleonora Dimitrova, Asen Yanchev

Publication date: 5/2018

Source: J Clin Oncol

Volume: 36

Issue: (suppl; abstr e22123)

Publisher: 2018 ASCO Annual Meeting

Background: Perception of time strongly correlates with people's current emotional state. The aim of this study was to investigate the association between subjective perception of time and level of psychological distress in cancer patients. Methods: Individual prospective perception of time was assessed in 262 chemo-naïve patients with solid tumors by evaluating how fast one minute passes compared to the actual time. The median value (40 sec) was used to group cases into two categories - with fast ( $\leq$ median) and slow ( $>$  median) perception of time. The National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer was used at the beginning of treatment to evaluate the level

of distress on a scale from 0 to 10. Patients scoring 4 and above (51.9%) were considered as having a high level of distress. Results: The perception of time did not differ significantly between patients' sociodemographic and clinicopathological characteristics. The pattern of time perception distribution significantly changed over levels of distress ( $p = 0.001$ ). Patients with fast time perception had significantly higher distress level in comparison with those with slower subjective passage of time ( $4.55 \pm 3.1$  vs  $3.3 \pm 2.9$ ,  $p = 0.001$ ). Receiver operating characteristic (ROC) analysis revealed that at the optimal cut-off value of perception of time, patients with low and high distress level can be discriminated with  $AUC = 0.60$  (95% CI: 0.53-0.67,  $p = 0.005$ ) and with sensitivity of 62.5% and specificity of 53.2%. Moreover, in multivariate logistic regression model, fast perception of time was an independent predictor of high distress level (OR 1.97; CI: 1.06-2.98,  $p = 0.029$ ). Conclusions: Perception of time is a novel potent indicator for high level of distress in cancer patients. It is easily performed, time-saving and non-intrusive ultra-short screening tool suitable even for patients who are not willing to reveal their level of distress via direct questionnaires.

### **3. Unnexpected discordance in 5-year OS rates between Nx colon cancer patients and those in stages II plus III**

Authors: Ivan Tonev, Nikolay Conev, Angel Petrov, Ivan Donev

Publication date: Source: Annals of Oncology

Volume:

Issue:

Publisher: European Society for Medical Oncology

Background: One of the most commonly diagnosed types of cancer among men and women is colon cancer. Pathological stage at surgery is one of the most important prognostic features in that type of cancer. The number of lymph nodes found during surgery and the presence of nodal metastases is determining for prognosis and further adjuvant treatment decisions. Unknown nodal status is defined as Nx and the results from an analysis performed by Surveillance, Epidemiology, and End Results Program show that 14% of colon cancer patients are defined as Nx. The prognosis in the Nx group of patients is not

known. Theoretically, the overall survival (OS) in Nx subgroup should be equal to OS in N0+N1+N2 patients. The potential benefit of chemotherapy in Nx patients is not known. Methods: A total of 1187 patients with colon cancer that underwent surgery at the Complex Cancer Center Plovdiv from 01.2004 to 12.2011 (734 stage II, 329 stage III and 124 Nx patients) were analyzed retrospectively. Studied data included date of surgery, age, gender, tumor location, lymph node status and tumor differentiation. All stage III patients, Nx patients and 21.9% of stage II patients underwent adjuvant chemotherapy. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method and Cox regression model. Results: For stage II, III and Nx cancer patients, overall survival rates at five years after surgery were 92.4%, 88.3% and 33.9%, respectively. Moreover, the patients with Nx lymph node status were associated with higher risk of death HR- 1.44 (95% CI, 1.028-2.022; p=0.03). Conclusion(s): This study shows an unexpected discordance in 5-year overall survival rates between Nx colon cancer patients and patients in stages II plus III. Further investigations are needed to confirm that Nx lymph node status is an independent negative prognostic marker for colon cancer patients.

#### **4. Distress in Bulgarian Oncology patients**

Authors: Tsvetan Popov, Ivan Valkadinov, Martina Ivanova, Kamelya Bratoeva, Nikolay Conev, Ivan Donev

Publication date: 2017/11

Conference: INTERNATIONAL BIOMEDICAL CONGRESS - Sofia 2017

ABSTRACT BOOK

Pages: 64

INTRODUCTION: Screening for distress in order to improve patient outcome, is recommended by many organizations, such as The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). It defines distress as a multifactorial unpleasant emotional experience that may interfere with the ability to cope effectively with cancer. The aim of the study is to measure distress before the start of treatment among patients of the Medical Oncology Clinic at UMHAT "St. Marina" Varna, Bulgaria. METHODS: For 1 year a total of 227 oncological patients (99-male and 128-female) took participation in the study. 123 of them had metastatic disease. We used the NCCN Distress Thermometer at the beginning of treatment to determine the levels of distress. It measures distress on a scale from 1 to 10. Nonparametric Mann-Whitney U-test was used for statistical analysis. RESULTS: The Mann-Whitney U-test shows significant difference between the mean



distress level score of men ( $3.2 \pm 2.8$ ) and women ( $4.3 \pm 3.2$ ) ( $p=0.014$ ). Difference was detected among patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 ( $3.4 \pm 3.2$ ) and 1 ( $4.4 \pm 3.1$ ) ( $p=0.029$ ). Surprisingly we couldn't find significant difference between distress levels score in non-metastatic ( $3.6 \pm 3.1$ ) and metastatic patients ( $3.9 \pm 3.2$ ) ( $p>0.05$ ). CONCLUSION: This study indicates that women and patients with poor ECOG performance status experience higher levels of distress. The diagnosis cancer causes the same distress levels among patients with metastatic and non-metastatic disease.

#### **IV. Глави от учебни книги:**

##### **1. Биология на туморния растеж**

Authors: Н Цонев, Б Кръстев, Сп Вълев

Publication date: 2018

Book: Медицинска онкология

Volume: 1

Pages: 19-45

Publisher: ПАРАДИГМА

##### **2. Невротоксичност**

Authors: Сп Вълев, Н Цонев

Publication date: 2018

Book: Медицинска онкология

Volume: 1

Pages: 211-217

Publisher: ПАРАДИГМА

**3. Колоректален карцином: епидемиология, рискови фактори, биология, диагностичен алгоритъм, лъчелечение, системно лекарствено лечение**

Authors: Сп Вълев, Н Цонев, Б Кръстев

Publication date: 2018

Book: Медицинска онкология

Volume: 2

Pages: 289-338

Publisher: ПАРАДИГМА

**4. Системно лекарствено лечение на злокачествени тумори с неизвестно първично огнище**

Authors: Н Цонев, К Тимчева

Publication date: 2018

Book: Медицинска онкология

Volume: 2

Pages: 511-518

Publisher: ПАРАДИГМА