

## Исторически преглед на дефиницията за редки тумори в контекста на здравните политики

Костадин Костадинов, Нина Мусурлиева

Категора по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

### Резюме

Заколичествени заболявания като събирателна група от нозологични единици представляват значим социален и здравен проблем. Въпреки това, разглеждането на всички видове рак в една категория при изграждането на здравни политики е поставено под критика. Поради клиничните и епидемиологичните си характеристики, пациентите с редки тумори срещат в по-голяма степен бариери в достъпа си до иновативни медикаменти, съчетано с липса на експертиза в диагностично-лечебния процес. Изграждането на самостоятелни политики за тези пациенти изисква точна дефиниция на понятието.

Настоящият обзор цели да представи хронологичното развитие при дефинирането на понятието за редки тумори в контекста на изграждането на здравни политики в тази област. За целите на обзора е осъществено търсене по ключови думи „rare cancers“, „rare tumors“ и „rare neoplasm“ в базите данни PubMed/MEDLINE и ScienceDirect и Google Scholar. Откритите статии за организирани в три основни контекста на използване на термина „редки тумори“ – клинично базирани дефиниции; дефиниции, базирани на епидемиологични критерии и дефиниции, използвани в детската онкология.

**Ключови думи:** редки тумори, здравни политики, редки болести, епидемиология, рак

## Historical overview of the rare tumors definition in the context of health policies

Kostadin Kostadinov, Nina Musurlieva

Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

### Abstract

Cancer diseases, as a group of pathological entities, represent a significant social and health problem. However, the consideration of all cancers in a single category in health policymaking has been subject to criticism. Due to their clinical and epidemiological characteristics, patients with rare cancers face obstacles in their access to innovative medicines, combined with a lack of expertise in the diagnostic and treatment processes. The establishment of specific policies for these patients requires a precise definition of the concept.

This article aims to provide a chronological overview of the definition of “rare cancer” in the context of health policy development. A narrative literature review based on the keywords “rare cancers”, “rare tumors”, and “rare neoplasms” was conducted in the PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, and Google Scholar databases. The identified articles were organised into three main contextual categories: clinical-based definitions, epidemiological-based definitions, and definitions used in pediatric oncology.

**Keywords:** rare tumors, rare cancers, health policies, rare diseases, epidemiology, cancer

---

### Кореспонденция:

Д-р Костадин Костадинов  
e-mail: [Kostadinr.kostadinov@mu-plovdiv.bg](mailto:Kostadinr.kostadinov@mu-plovdiv.bg)

### Correspondence:

Dr. Kostadin Kostadinov  
e-mail: [Kostadinr.kostadinov@mu-plovdiv.bg](mailto:Kostadinr.kostadinov@mu-plovdiv.bg)

## Въведение

Онкологичните заболявания представляват хетерогенна група от нозологични единици, характеризиращи се с неконтролируем клетъчен растеж и склонност към инвазия в съседни или отдалечени органи [1]. Според Световната здравна организация (СЗО), раковите заболявания са водеща причина за смърт преди 70-годишна възраст в 112 от 183 държави, като в останалите се нареждат на 3-та или 4-та позиция [2]. Групата на злокачествените заболявания се определя като основно предизвикателство пред увеличаване на очакваната продължителност на живота, предвид възможността за превенция на над 60% от рисковите фактори за развитие на неоплазми [3]. Увеличената заболяемост, наред с напредъкът на диагностичните и терапевтичните методи се свързват и с увеличение в общите разходи на здравните системи. През 2018 г. тези разходи се оценяват на 199 милиарда евро за ЕС и 587 милиона евро за България [4]. По данни на Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА), 26 973 души са новодиагностицирани с онкологично заболяване през 2021 г., обуславящи годишна заболяемост от 392.2 на 100 000 население [5]. Като по органа локализация с най-голям относителен дял са представени раът на гърдата, следван от белодробният и дебелочревният карцином. Заболяванията, включени в категорията „новообразувания“, са третата по значимост причина за смърт у нас през 2021 и 2021 г. [6].

Въпреки значимата общата тежест на раковите заболявания, разглеждането им в една категория при изграждането на здравни политики търпи редица научни критики [7]. Понастоящем в Международна класификация на болестите, 10-та ревизия (МКБ – 10) са налични 790 класификационни единици за различни видове рак [8]. Въпреки сходството в патологичните процеси водещи до заболяване, една част от тези тумори, главно поради високата си заболяемост, са предмет в по-голяма степен на научен и обществен интерес [9]. Този факт довежда до изграждането на сравнително синхронизирани наднационални терапевтични ръководства [10,11], насоки за профилактика [12,13] и привлича значителни инвестиции в научно-развойна дейност [14,15]. Това е основателен аргумент за значителни здравни неравенства, използван от редица изследователи в областта на по-редките видове тумори [16–18]. Ниското разпространение на някои видове неоплазми оказва влияние върху клиничните резултати на пациентите чрез ограничения им достъп до иновативни медикаменти и липсата на експертиза за диагностицирането и лечението [19,20].

Понастоящем здравните потребности на пациентите с редки видове тумори са в основата на изграждането на здравни политики в сферата на онкологията с цел намаляване

на здравните неравенства [21]. Политиките от своя страна изискват не само идентифицирането на здравните потребности, но и дефиниране на здравния проблем, което води до необходимостта от точно определяне на понятието „редки тумори“ [22]. Настоящата статия има за цел да представи хронологичното развитие при дефинирането на понятието за редки тумори в контекста на изграждането на здравни политики в тази област.

## Материал и методи

За целите на обзора е осъществено търсене по ключови думи „rare cancers“, „rare tumors“ и „rare neoplasm“ в базите данни PubMed/MEDLINE и ScienceDirect, без ограничения спрямо вида на публикациите и периода на публикуване. Допълнително със същия набор ключови думи на български език се проведе търсене в Google Scholar. Установените публикации са прегледани за целите на обзора, като са филтрирани дублираните записи. На втори етап са разглеждани резюметата на публикациите, като са изключени тези, които не са свързани с определянето на понятието „редки тумори“. На трети етап публикациите са подредени хронологично и селектирани в тематични групи в зависимост от контекста на използване на термина „редки тумори“.

## Резултати и обсъждане

На Таблица 1 са представени използваните стратегии на търсене и броят на откритите записи. По отношение на определянето на понятието „редки тумори“ са разглеждани три основни контекста на използване на термина: клинично базирани дефиниции; дефиниции, базирани на епидемиологични критерии; дефиниции, използвани в детската онкология.

### Клинично базирани дефиниции

Първите по хронология публикации в тази област не прилагат ясен епидемиологичен критерий за редки тумори. Вместо това, изследователите наративно определят конкретен вид онкологични заболявания като редки, например левкемията при деца, тестикуларния карцином и лимфом. Основата на тази дефиниция е повлияна основно от наблюдаваната в болнични условия честота [23–25]. Още в тези сравнително ранни етапи на използването на понятието, основната асоциация е различният терапевтичен профил и достъп до медикаментозно лечение на пациентите с редки видове рак. Това е основа и на изграждането на един от първите модели за оценка на разходите на пациентите с рак на панкреаса, като методология за оценка на икономическата тежест на редките видове рак [26]. Значим подем в изграждането на дефиниция на редките тумори е основаването на проекта за международно сътрудничество Rare Cancer Network (RCN) [27,28]. Под „редки тумори“ според концепцията на мрежата се дефинират:

**Таблица 1. Библиографска стратегия за търсене и брой открити записи**

База данни	Вид търсене	Стратегия на търсене	Брой открити записи
PubMed	Разширено	("rare cancers"[All Fields] OR "rare cancer"[All Fields] OR "rare neoplasm"[All Fields] OR "rare tumor"[All Fields] OR "rare tumors"[All Fields]) AND ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields] OR ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields] OR "policy s"[All Fields]) OR "definitely"[All Fields] OR "definition"[All Fields] OR "definitional"[All Fields] OR "definitions"[All Fields] OR "definitive"[All Fields] OR "definitively"[All Fields]) OR ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields]) OR ("classification"[MeSH Terms] OR "classification"[All Fields] OR "classifications"[All Fields] OR "classification"[MeSH Subheading] OR "classification s"[All Fields] OR "classifier"[All Fields] OR "classifiers"[All Fields])	1852
PubMed	Фокусирано	("rare cancers"[Title] OR "rare cancer"[Title] OR "rare neoplasm"[Title] OR "rare tumor"[Title] OR "rare tumors"[Title]) AND ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policy"[MeSH Terms] OR "policies"[All Fields]) OR ("definite"[All Fields] OR "definitely"[All Fields] OR "definition"[All Fields] OR "definitional"[All Fields] OR "definitions"[All Fields] OR "definitive"[All Fields] OR "definitively"[All Fields]) OR ("policy"[MeSH Terms] OR "policy"[All Fields] OR "policies"[All Fields] OR "policy s"[All Fields]) OR ("classification"[MeSH Terms] OR "classification"[All Fields] OR "classifications"[All Fields] OR "classification"[MeSH Subheading] OR "classification s"[All Fields] OR "classifier"[All Fields] OR "classifiers"[All Fields])	142
Science Direct	Разширено	ALL Fields policy OR policies OR definition OR classification Title, abstract, keywords: (((("rare cancers") OR ("rare cancer")) OR ("rare neoplasm")) OR ("rare tumor")) OR ("rare tumors"))	2296
Science Direct	Фокусирано	All Fields policy OR policies OR definition OR policies OR classification Title: (((("rare cancers") OR ("rare cancer")) OR ("rare neoplasm")) OR ("rare tumor")) OR ("rare tumors"))	225
Google Scholar		"рядък тумор" OR "редки тумори" OR "редки онкологични" OR "редки неоплазми"	55

1. „редки“ хистологични форми на рак;
2. „чести“ хистологични форми на рак, но установени в „редки“ локализации;
3. „чести“ хистологични форми на рак с „честа“ или „рядка“ локализация, но в „рядка“ за конкретното онкологично заболяване възраст;
4. „рядка“ полово-свързана локализация на „чести“ тумори;
5. „рядка“ биологична характеристика.

Въпреки успеха на тази дефиниция за нуждата на научните мрежи за колаборация, следва да се подчертае субективният ѝ характер, което не позволява изграждането на конкретни здравни политики в областта на редките тумори. Това налага методологично търсене на епидемиологичен критерий за определяне на понятието.

#### Епидемиологично базирани дефиниции

Началото на епидемиологично базираната дефиниция за редки тумори се свързва с въвеждането на законодателство в областта на лекарствата сираци в САЩ [29] и ЕС [30] и отделянето на редките заболявания [16] като самостоятелен

обект на здравни политики. В нормативните документи на ЕС дефинирането на рядка болест се базира на показателя болестност, с гранична стойност под 5 на 10 000 души. Имплементирането на публични политики в областта на редките болести безспорно води до намаление в здравните неравенства, но въпреки това въпросът за липсата на достатъчна експертиза специфично в областта на редките тумори остава отворен [31]. Все по-често се обръща внимание на погрешно диагностицираните редки тумори, водещи до значителна скрита заболяемост и намаляваща възможността за провеждане на клинични проучвания [31]. Като основен способ за систематичното набране на здравна информация в областта на раковите заболявания в Европа се използва колаборацията на Европейската ракова информационна система [32] с Евростат, Международната агенция за ракови изследвания (International Agency for Research on Cancer) [33], Европейската мрежа на раковите регистри (European Network of Cancer Registries) [34] и Международната асоциация на раковите регистри (International Association of Cancer Registries) [35]. Тази колаборация в основата на

иницирания през 1995 г. проект EURO CARE [36], обединяващ 116 национални и регионални ракови регистри от над 30 държави. Събраните данни позволяват изучаването на основните епидемиологични показатели в големи масиви от данни, както и изграждането на научни хипотези за етиологията, географското разпространение и здравните неравенства при различните видове неопластични заболявания [37].

Като значим успех в резултат на изграденния информационен масив се считат изследванията на Gatta et al. В своя публикация [38] авторският колектив установява значими различия по отношение на полово и възрастово коригираната преживяемост между редките и честите форми на онкологични заболявания. Следва да се подчертае, че в методологичен аспект в цитираното проучване е използван показателят заболяемост с гранична стойност пог 2 на 100 000 за година [38]. Публикацията акцентира върху невъзможността за директно използване на дефиницията за редки болести в областта на редките тумори, като подчертава заболяемостта като по-релевантен показател за разграничаването на редките онкологичните заболявания. Постава се акцент върху необходимостта от създаване на европейска мрежа за сътрудничество с цел изграждане на консенсусна дефиниция в областта на редките тумори. Тази необходимост се подчертава и от различните групи епидемиологични критерии, ползвани за дефиниция на редките онкологични заболявания. Така например докато някои автори възприемат критерия от заболяемост пог 2 на 100 000 [39] или пог 3 на 100 000 [40], други използват официалната дефиниция за редки болести, основаваща се на болестността [41], а трети определят като редки тези тумори с заболяемост пог 5% от общата онкологична заболяемост [42].

В най-голяма степен дефиницията за редките тумори се агресира след стартирането на проекта за проучване и наблюдение на редките злокачествени заболявания в Европа (RARECARE) [43]. Проектът е финансиран от Европейската комисия от 1 април 2007 г. до 31 март 2010 г. и има за своя първа цел изграждането на дефиниция за редки тумори и съставянето на списък с онкологични заболявания, отговарящи на нея. При изграждането на дефиницията изследователите в проекта отчитат следните съображения [44]:

1. Дефиницията за редки болести, изградена върху показателя болестност, отразява преди всичко хроничния характер на включените заболявания, като дава представа за тежестта на групата в общата болестност на населението. Редките тумори са субостри състояния, при които най-голямата част от здравния ресурс се разходва в сравнително кратък период след диагностицирането на заболяването.

2. Предвид (1) може да се твърди, че общият здравен и социален ресурс в областта на редките тумори е пропорционален на годишната честота на нови случаи (заболеваемост).

3. Болестността зависи от заболяемостта и преживяемостта. При възприемане на показателя за редки болести редица заболявания със висока заболяемост, но ниска болестност поради ниска преживяемост, биха били възприети като редки, в т.ч. ракът на белия дроб, стомаха и панкреаса.

4. Подобно на (3), при използването на 4. показателя заболяемост е възможно тумори (като рак на тестиса), които имат сравнително висока болестност, да се включат в групата на редките поради съчетанието на добра преживяемост и ниска заболяемост.

5. Редица модифицируеми фактори за онкогенезата са таргетирани в областта на първичната профилактика. Последната от своя страна оказва влияние върху показателя заболяемост, който може да се използва за мониторинг на здравно-промотивната дейност в областта на онкологичните заболявания.

6. Заболеваемостта се променя по предсказуем епидемиологичен модел, с по-добра предсказваща стойност спрямо болестността.

7. Броят на пациентите, подходящи за включване в клинични проучвания, зависи преди всичко от заболяемостта.

Ползвайки тези съображения, работната група в рамките на проекта RARECARE провежда качествено изследване по метода на Делфи сред официални представители на научни и обществени организации включващо онколози, епидемиолози, патолози и пациентски организации, с цел избирането на лимитираща стойност за показателя заболяемост при редките тумори. Процесът протича в два етапа:

1. Определяне на интервал от стойности в зависимост от: а. ефекта на този интервал върху клиничните решения за пациента; б. ефекта на този интервал върху организацията на медицинската помощ;

2. Определяне на една лимитираща стойност за заболяемост в рамките на определения интервала в зависимост от: а. относителния дял на онкологичните заболявания, които ще бъдат определени като редки; б. относителния дял на пациентите с редки заболявания, необходими за включване в клинично проучване със стандартен епидемиологичен дизайн.

В резултат на така описаната методика е определена лимитираща стойност от заболяемост пог 6 на 100 000 души население за година. Използвайки тази дефиниция, изследователите заключват, че около 24% от всички видове онкологични заболявания в общата популация следва се възприемат като редки [20]. Изчислено е, че в групата

на редките тумори попадат 4 300 000 души в рамките на ЕС. Предложената лимитиращата стойност на показателя за заболяемост осигурява почти пълно препокриване с онкологичните заболявания определяни като редки и според критерия за болестност [30]. Разминаване в двете дефиниции се наблюдава за 6 онкологични заболявания – стомашен аденокарцином, карцином на панкреаса, белодробен аденокарцином, сквамозен карцином на белия дроб, слабо диференциран ендокринен карцином на белия дроб и групата на групи диференцирани неходжинови B клетъчни лимфому. Тези състояния се отнасят към редките болести, но не са включени в така определената група на редки тумори. Само две онкологични заболявания са част от редките тумори, но не са включени като редки болести – сквамозно-клетъчният карцином на маточната шийка и тироидният карцином [18,20].

Така посочената дефиниция бързо се възприема както в сферата на науката, така и сред редица организации, включително и здравните власти. Нещо повече, в резултат на RARECARE е съставен списък на редките тумори в зависимост от заболяемостта в рамките на ЕС. Списъкът е организиран чрез комбинация от морфологичната характеристика и топографска локализация, базирани на Международната класификация заболяванията в онкологията, 3-то издание (ICD-O-3) [45]. Класификацията е организирана в три нива. Най-ниското ниво (tier 3) отговоря на индивидуалното име на заболяването според ICD-O-3. Включените в този класификационен слой единици са обединени според сходството в клиничното си протичане, област на научно изследване, лечение, прогноза и здравни грижи в втори слой (tier 2). Последният се състои от 198 клинични диагнози. Те от своя страна са допълнително разпределени в 65 категории (tier 1). Категориите отразяват сходствата в необходимата клинична експертиза и организацията на експертна грижа. С цел да улесни дейността по изграждане на терапевтични ръководства, Европейско общество за медицинска онкология, добавя допълнителен, най-горен, класификационен слой от 12 фамилии редки тумори [46]. В Таблица 2 са онагледени посочените класификационни нива с конкретен пример за рядко онкологично заболяване [20,46].

Макар и удобна за употреба, така посочената дефиниция не е залегнала официално в нормативни актове на ЕС. Липсва и дефиниция за ултра-редки тумори, подобна на тази за ултра-редките заболявания [47]. Въпреки това, някои публикации изчисляват, че лимитиращата стойност за ултра-редките тумори следва да бъде дефинирана като заболяемост по-ниска от 0.2 случая на 100 000 за година.

#### Дефиниции в детската онкология

Неоплазмите в педиатрията са една от основните причини за смърт вследствие заболяване при погростащи и деца над 1 година, като общата заболяемост на раковите заболявания в детска възраст е сравнима с кумулативната заболяемост от считани за чести състояния като церебрална парализа, диабет или бактериален менингит [48]. Следва да се отбележи необходимостта за разграничаването на редките тумори сред педиатричната популация от тези при възрастните пациентите. Докато възприетият от Gatta et al. [20] критерий за заболяемост под 6 на 100 000 души годишно е сравнително добър лимитиращ показател при възрастните, то същият е сравнително неудобен за педиатричната популация, поставяйки всички злокачествени новообразования при деца в групата на редките тумори. Това ограничава възможността за приоритизиране на тези нозологични единици, поставяйки специфични проблеми поради екстремалната си рядкост [49,50]. В отговор на това предизвикателство е изградена Европейската група за кооперативно проучване на редки тумори в педиатрията (EXPERT) [51]. В резултат на дейността на мрежата е изградена дефиницията за редки тумори в педиатрията. Определението е базирано на два критерия:

1. Епидемиологичен – заболяемост под 2 случая на 1 000 000 души годишно и/или;
2. Онкологичното заболяване да не е включено в клинични проучвания.

В своя публикация Ferrari et al. [52] допълват тази дефиниция, като разделят редките видове онкологични заболявания при деца в две групи – редки тумори, които се срещат изключително в детската възраст, като например хепатобластома, плевропулмонална бластома, панкреатобластома, и такива, които са характерни за

Таблица 2. Пример на класификационна структура за редките тумори

Класификационна група	Наименование
Фамилия	Редки тумори на мъжката полава и уrogenитална система
Tier 1	Тестикуларни и паратестикуларни тумори
Tier 2	Не-семинолни тестикуларни карциноми
Tier 3	Тератокарцином

възрастните и се срещат като изключение при децата, като например карциноми и меланоми. Необходимостта от подобно разделение се основава на оптималното използване на експертните центрове в областта на редките тумори, независимо от възрастта на пациентите при осигурена клинична колаборация между онколози за възрастни и педиатри.

### Заклучение

В светлината и по аналогията на значимите научни иновации и здравно-политически реформи след изграждането на парадигмата на редките болести [52–56], в научната литература през последните 15 години темата редки тумори набира все по-голяма популярност [23,40,57–59]. Въпреки това, определянето на понятието „редки тумори“ е свързано преди всичко със специфичната епидемиологична характеристика на този вид заболявания, проявяваща се в сравнително ниска преживяемост, оптам и ниска болестност. Точното дефиниране на понятието е свързано не само с очертаване на здравния проблем, но и с имплементирането на конкретни здравни политики. Това е основание за комбиниране на епидемиологичните критерии с качествени такива, като наличието на клинични проучвания за конкретните нозологични единици. Предвид липсата на официална дефиниция на термина „редки тумори“ в нормативната система на ЕС, може да се твърди, че темата все още е и ще продължава да бъде обект на научен и политически дебат.

### Библиография

1. WHO. Cancer - definition. 2022. Available: <https://www.who.int/health-topics/cancer>
2. WHO. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organization. 2020. Available: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>
3. Conceição P et al. Human development report. 2019: Beyond income, beyond averages, beyond today: Inequalities in human development in the 21st century. 2019. Available: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2019>
4. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, et al. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020 Apr;129:41–49.
5. НЦОЗА. Заболеваемост на населението. 2021. Available: <https://ncpha.government.bg/index/3032-zabolevaemost-na-naselenieto.html>
6. НСИ. Deaths by causes and mortality by causes. 2021. Available: <https://nsi.bg/en/content/3348/deaths-causes-and-mortality-causes>
7. Cree IA, Indave BI. Commentary: Cancer research quality and tumour classification. *Tumour Biol*. 2020 Feb;42(2):1010428320907544.
8. Jackson TJ, Michel JL, Roberts R, et al. Development of a validation algorithm for 'present on admission' flagging. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009 Dec 1;9:48.
9. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164–87.
10. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am*

- Fam Physician*. 2010 Jun 1;81(11):1339–46.
11. Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Dec;17(12):1464–1472.
12. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, et al. Screening for breast cancer. *Semin Oncol*. 2017 Feb;44(1):60–72.
13. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):769–785.
14. Shenoy SR, Dey B. Funding for cancer research by an Indian funding agency, DBT. *J Biosci*. 2021;46:2.
15. Begum M, Lewison G, Lawler M, et al. Mapping the European cancer research landscape: An evidence base for national and Pan-European research and funding. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;100:75–84.
16. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, et al; Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):20–6.
17. Andrews EB, Gilsean A, Midkiff K, et al. Challenges in studying very rare cancer outcomes and infrequent exposures: example of teriparatide and osteosarcoma. *Ann Epidemiol*. 2016 Nov;26(11):751–753.
18. Искров Г, Стефанов Р. Редките тумори – епидемиологични и общественоздравни аспекти. *Редки болести и лекарства сираци*. 2018;9: 9–13.
19. Kasper B. The challenge of drug approval in rare cancers. *Cancer*. 2021 Mar 15;127(6):837–839.
20. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al; RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493–511.
21. European parliament and the Council. Europe's beating cancer plan. 2022. Available: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf)
22. Танев Т. Анализ на публичните политики - науката за създаване на конкретни политики. Военно издателство ЕООД; 2008.
23. Chabner BA, Friedman MA. Progress against rare and not-so-rare cancers. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):563–5.
24. Adams EE. Rare Cancers in Persons Exposed to Internal Radium. *JAMA*. 1982;247(20):2778–2779.
25. Sikora K, Smedley H. Rare cancers and specialist centers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Mar 29;292(6524):898.
26. Wilson L. PP70. The costs of pancreatic cancer: Methodology of costing rare cancers. *Eur J Cancer*. 1997;33: S40.
27. Patel A, Ozsahin M, Mirimanoff RO, et al. The Rare Cancer Network: achievements from 1993 to 2012. *Rare Tumors*. 2012 Jun 26;4(3):e35.
28. Mirimanoff RO, Ozsahin M, Thariat J, et al. History of the rare cancer network and past research. *Rare Tumors*. 2014 Aug 6;6(3):5462.
29. 97th United States Congress. Orphan drug act. FDA; 2014. Available: <https://www.fda.gov/media/99546>
30. European Parliament and the Council of European union regulation 141/2000. 2000.
31. Very rare cancers--a problem neglected. *Lancet Oncol*. 2001 Apr;2(4):189.
32. European cancer information system. ECIS; 2022. Available: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/info/initiatives.html>
33. International agency for research on cancer (IARC). Available: <https://www.iarc.who.int/>
34. European Commission. ENCR | european network of cancer registries. Available: <https://encr.eu/>
35. International association of cancer registries IACR. Available: <http://www.iacr.com.fr/>
36. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T. Survival of cancer patients in europe. *Cancer Causes and Control*. 1995;6: 469–470. doi:10.1007/bf00052188

37. De Angelis R, Francisci S, Baili P, et al; EUROCARE Working Group. The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):909-30.
38. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, et al; EUROCARE Working Group. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):132-40.
39. Maule M, Merletti F, Mirabelli D, et al. Spatial variation of mortality for common and rare cancers in Piedmont, Italy, from 1980 to 2000: a Bayesian approach. *Eur J Cancer Prev*. 2006 Apr;15(2):108-16.
40. Marty M, Rheims N. Cancers rares: Des entités différentes, des problématiques communes. *Oncologie*. 2008;10: 360–362.
41. Eng C. Mendelian genetics of rare--and not so rare--cancers. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Dec;1214:70-82.
42. Griffiths J, Willard C, Burgess A, et al. Meeting the ongoing needs of survivors of rarer cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2007 Dec;11(5):434-41.
43. Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) of the European Commission. RARECARE - surveillance of rare cancers in Europe. 2007. Available: <https://rarecare.eu>
44. Posada M, Taruscio D. Rare diseases epidemiology: Update and overview. Springer Netherlands; 2010. Available: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-67144-4>
45. WHO. International classification of diseases for oncology, 3rd edition (ICD-O-3). Available: <https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology>
46. European Society For Medical Oncology. “Families” and List of Rare Cancers. 2022. Available: <https://www.rarecancerseurope.org/what-are-rare-cancers/families-and-list-of-rare-cancers>
47. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European Union*; 2014. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32000R0141>
48. Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL, et al; Italian Study on Rare Tumours in Paediatric Age (TREP); Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(4):654-9.
49. Bisogno G, Ferrari A, Bien E, et al. Rare cancers in children - The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr*. 2012 Oct;224(6):416-20.
50. Aggarwal A, Ginsburg O, Fojo T. Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *J Cancer Policy*. 2014;2: 1-11.
51. European Cooperative Study Group For Pediatric Rare Tumors (EXPeRT), 2023. Available: <https://www.raretumors-children.eu/>
52. Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;110:120-126.
53. Fantini B, Vaccaro CM. Value based healthcare for rare diseases: efficiency, efficacy, equity. *Ann Ist Super Sanita*. 2019 Jul-Sep;55(3):251-257.
54. Graessner H, Zurek B, Hoischen A, et al. Solving the unsolved rare diseases in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2021 Sep;29(9):1319-1320.
55. Митева-Катранджиева Ц. Реални ползи от приложението на епигемиологични регистри в областта на ретките болести. *Ретки болести и лекарства сираци*. 2017;8: 8–12.
56. Rosell L, Wihl J, Hagberg O, et al. Function, information, and contributions: An evaluation of national multidisciplinary team meetings for rare cancers. *Rare Tumors*. 2019 May 8;11:2036361319841696.
57. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, et al; RARECARE Working Group. The burden of rare cancers in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:285-303.
58. Limon J, Miettinen M, Lasota J. Rare cancers. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:461.
59. Консулова А, Йорданов А, Ел Шемери С и съавт. Колко ретки са ретките онкологични болести? *Ретки болести и лекарства сираци* 2021;12(2):19-22.