


# ДЕВЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

31 август – 1 септември 2018 г.  
Гранд хотел „Пловдив“



## СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

В СЪТРУДНИЧЕСТВО С:



С ПОДКРЕПАТА НА:



# ДЕВЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

31 август – 1 септември 2018 г.

Гранд хотел „Пловдив“

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване към 44-то Народно събрание

В сътрудничество с:



С подкрепата на:



Платинен спонсор

Платинен спонсор

Платинен спонсор

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Юни 2018, брой 2, година IX).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: [info@raredis.org](mailto:info@raredis.org)

тел./факс: 032 57 57 97

- БАПОН не носи отговорност за верността на съдържанието на публикуваните материали.
- Публикуваните материали могат да не отразяват мнението на БАПОН.
- Сборникът се разпространява безплатно при коректно и пълно позоваване на оригиналния източник.

БАПОН 2018 © Всички права запазени

## ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Проф. г-р Румен Стефанов	Д-р Жаклин Апиосян
Проф. г-р Константа Тимчева	Д-р Мариета Пейчева
Проф. г-р Жанет Грудева-Попова	Д-р Иван Чирпъков
Владимир Томов	Д-р Елеонора Христова
Доц. Весела Стефанова	Георги Искров
Д-р Радостина Симеонова	Евелина Попова
Д-р Лиляна Грозданова	Ваня Тодорова

## СТУДЕНТСКИ ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Йолин Дончева	Семра Алимолла
Александра Стоянова	Мирела Русева
Илия Стоянов	Стеляна Йовова
Стефан Стефанов	Петър Гаров
Габриела Панайотова	Рефика Али Еюб
Калина Ананиева	Диана Георгиева
Веселина Кънова	Аглика Бянгова
Ивайло Савов	Симеон Костадинов
Спас Радев	Иван Атанасов
Венелина Дузулова	



*Уважаеми колеги и приятели,*

*Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 9-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци.*

*Основна тема на събитието бяха редките болести в онкология и хематология. Представени бяха най-новите постижения в профилактиката, диагностиката, лечението, рехабилитацията и социалните грижи за хората с редки онкологични и хематологични заболявания. Утвърдени специалисти в областта на онкологията и хематологията споделиха своя опит и актуални новости.*

*Конференцията бе организирана и проведена съвместно с Българската Асоциация по Медицинска Онкология (БАМО) и Българското медицинско сдружение по хематология.*

*Благодаря Ви за Вашата подкрепа и участие в 9-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.*

*Проф. Румен Стефанов, дм*

*От името на Организационния комитет*

# Съдържание

<b>ПЛЕНАРНА СЕСИЯ</b> .....	6
<b>СЕСИЯ 1</b> .....	20
<b>СЕСИЯ 2</b> .....	33
<b>СЕСИЯ 3-А</b> .....	53
<b>СЕСИЯ 3-Б</b> .....	68
<b>СЕСИЯ 4</b> .....	91
<b>НАУЧЕН СИМПОЗИУМ NOVARTIS</b> .....	109
<b>СЕСИЯ 5</b> .....	113
<b>НАУЧЕН СИМПОЗИУМ SANOFI</b> .....	138
<b>ПОСТЕРНА СЕСИЯ</b> .....	139

## **ПЛЕНАРНА СЕСИЯ**

- ▶ **Устойчивост и ефективност на политиката за редки болести в България и ЕС**  
**Р. Стефанов**
  
- ▶ **Иновациите в онкохематологията – трудностите и надеждите**  
**Ж. Гругева-Попова**
  
- ▶ **Революция в лечението на бъбречноклетъчния карцином**  
**К. Тимчева**
  
- ▶ **Редките болести в хематология и онкология през погледа на пациента**  
**В. Томов**

## УСТОЙЧИВОСТ И ЕФЕКТИВНОСТ НА ПОЛИТИКАТА ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ И ЕС

Румен Стефанов

### Какво се случи за тези 10 години?

- На европейско и международно ниво:
  - Препоръка на Съвета на ЕС (2009)
  - Директива за трансгранично здравеопазване (2011)
  - Консорциум за научни изследвания IRDiRC (2011)
- Комитет към ЕК по промоцията на здравето, превенцията на заболяванията и мениджмънт на незаразните заболявания (2018)

### Преди 10 години...

І НАЦИОНАЛНА СРЕЩА ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ "ОНКОЛОГИЯ И ХЕМАТОЛОГИЯ"



Дата: 2008 г. (10-годишен) | Дарбана в Google Scholar

10-та и 11-та национална среща за редки болести ОНКОЛОГИЯ И ХЕМАТОЛОГИЯ се проведоха в хотел "Девиния Трансилвански Паладиум" в гр. Пловдив. Конференцията беше за цел да мобилизира силите на териториално-специални срещи за редки болести на регионално ниво, да се създаде обща база на експертни центровете и регистрите и представителите на различните институции, които да обсъдят възможностите за подобряване на грижите за редките заболявания, оптимизиране на здравните разходи и да се създаде единен списък на редките заболявания.

### Какво се случи за тези 10 години?

- На национално ниво:
  - Консултативен съвет по редки болести (2009)
  - Наредба за експертни центрове и регистър (2014)
  - Комисия по редки болести (2015)
  - Списък на редките заболявания (2015)
  - Експертни центрове (2016)

### Преди 10 години...



КОМИСИЯ НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ

Брюксел, 11.11.2008  
COM(2008) 679 окончателен

СЪОБЩЕНИЕ НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ, СЪВЕТА, ЕВРОПЕЙСКИЯ ИКОНОМИЧЕСКИ И СОЦИАЛЕН КОМИТЕТ И КОМИТЕТА НА РЕГИОНИТЕ

относно Редките заболявания: предизвикателствата за Европа

{SEC(2008)2713}  
{SEC(2008)2712}

### Европейски референтни мрежи



### Преди 10 години...



- Първата в Източна Европа и втората изобщо в ЕС след Франция
- 5 години на действие
- 9 приоритета
- Близо 22 млн лв планиран бюджет

### Европейски референтни мрежи

- 24 ERM в 26 страни-членки, от които 5 в областта на онкологията и хематологията:
  - ERN EURACAN – adult cancers (solid tumours)
  - ERN EuroBloodNet – haematological diseases
    - Членове от България: НСБАЛХЗ, УМБАЛ "Св. Марина"
  - ERN GENTURIS – genetic tumour risk syndromes
  - ERN PaedCan – paediatric cancer (haematology)
  - ERN TRANSPLANT-CHILD – transplantation in children
- Очаква се покана за нови членове в края на 2018 г.



## Епидемиологични регистри

- В партньорство с медицински научни дружества и пациентски организации
- Бета таласемия майор (2008) – първият епидемиологичен регистър за рядко заболяване в България
- Хронична миелоидна левкемия
- Невроендокринни тумори
- Пилотни проучвания за миелофиброза и системна мастоцитоза

## Бюджетно въздействие

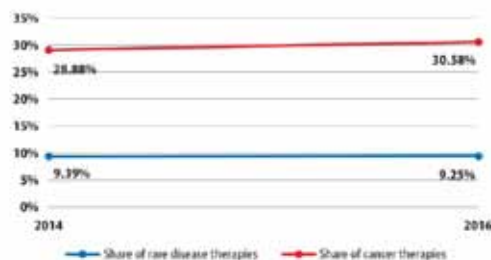
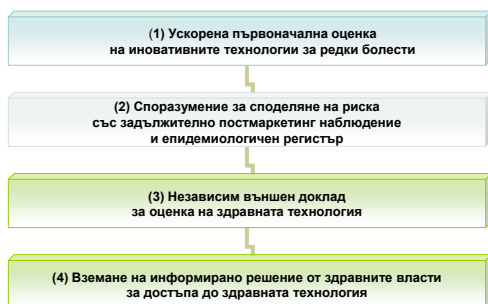


Figure 1. Share of rare disease and cancer medicinal therapies from NHH pharmaceutical expenditure.

Iskrov G, Jakovljevic M, Stefanov R. Budgetary Impact of Medicinal Therapies for Rare Diseases in Bulgaria. Folia Med (Plovdiv). 2018 Mar 1;60(1):79-91.

## Модел за достъп до иновативни терапии



Iskrov G, Stefanov R. Prospects of risk-sharing agreements for innovative therapies in a context of deficit spending in Bulgaria. Front Public Health. 2015 Apr 22;3:64.

**Какво може да постигнем заедно през следващите 10 години?**

## Достъп до лекарства сираци



Pejčić AV, Iskrov G, Jakovljević MM, Stefanov R. Access to orphan drugs - comparison across Balkan countries. Health Policy. 2018 Apr 26. pii: S0168-8510(18)30098-8.

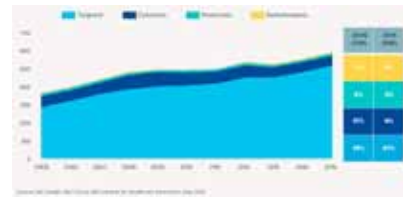
**Благодаря за вниманието!**

[stefanov@raredis.org](mailto:stefanov@raredis.org)

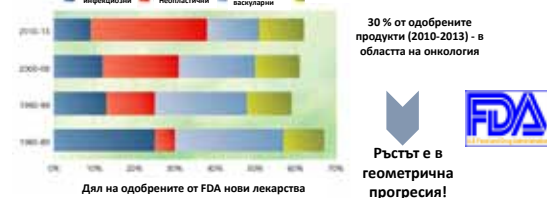
# ИНОВАЦИИТЕ В ОНКОХЕМАТОЛОГИЯТА – ТРУДНОСТИТЕ И НАДЕЖДИТЕ

Жанет Грудева-Попова

## Growth of the Late Phase Oncology Pipeline, 2005-2015



## Тенденции в одобрението на нови лекарства и биологични агенти\*



30 % от одобрените продукти (2010-2013) - в областта на онкология

Ръстът е в геометрична прогресия!



Източник: Data from the Study of Drug Development  
[http://cods.tufts.edu/reports/outlook\\_reports](http://cods.tufts.edu/reports/outlook_reports)

\*Показани са само 4-те най-големи класа

## Шест същностни промени в малигнената клетка



Hartshorn & Weinberg, Cell 100 57 (2000).

Targets for classical drugs

Targets for novel drugs?

## Пътят на иновацията е дълъг



Приблизително 14 години и около 2млрд. USD за лекарство !

\*Source: The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)  
<http://www.phrma.org/research/drug-discovery-development>

## Съвременно лечение на онкохематологични заболявания

- Цитотоксична химиотерапия
- Таргетна Терапия
- Имунотерапия
- Генна Терапия
- Лъчелечение
- Трансплантация на стволови клетки



<http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrt-report-2015.pdf>

## Какво е Таргетна Терапия?



Една „smart“ бомба срещу „cluster“ bomb.  
Dr. Nevin Murray



### Лечение с ИмуноТерапия (ИТ)

ИТ – „замислена“ да възстановява, стимулира или променя антитуморния отговор, използвайки собствената ИС на пациента:

- Таргетира специфични малигненни клетки, „избягнали“ контрола на нормалните имунни клетки
- Прави Са клетки „видими“ за собствената ИС – за разпознаване и унищожаване
- Подтиска / забавя туморния растеж

**IMMUNOTHERAPY: Using the Body To Fight Cancer**

### Одобрени лекарства в хематологията

**LEUKEMIA:** Tretinoin (Vesanoïd®), Imatinib mesylate (Gleevec®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®), Bosutinib (Bosulif®), Rituximab (Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Ofatumumab (Arzerra®), Obinutuzumab (Gazyva®), Ibrutinib (Imbruvica®), Idelalisib (Zydelig®), Blinatumomab (Blincyto®), Venetoclax (Venclexta™), Ponatinib hydrochloride (Iclusig®), Midostaurin (Rydapt®), Enasidenib mesylate (Idhifa®), Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®), Tisagenlecleucel (Kymriah®), Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™), Rituximab and hyaluronidase human (Rituxan Hycela™)

**Myelodysplastic/myeloproliferative disorders:** Imatinib mesylate (Gleevec®), Ruxolitinib phosphate (Jakafi®)

**Systemic mastocytosis:** Imatinib mesylate (Gleevec®), Midostaurin (Rydapt®)

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>

### Лечение с ИмуноТерапия (ИТ)

**Видове ИТ:**

**Активни:**

- CAR (Chimeric Antigen Receptors) -T- клетъчна терапия
- TCR ( T-Cell Receptor) терапия
- TIL (тумор-инфилтриращи лимфоцити)

**Пасивни:**

- МКА
- Инхибитори на PD-1, PD-L1, CTLA-4
- Ваксини
- Интерлевкини, интерферони

**IMMUNOTHERAPY: Using the Body To Fight Cancer**

### Одобрени лекарства в хематологията

**LYMPHOMA:** Ibrutinomab tiuxetan (Zevalin®), Denileukin diftitox (Ontak®), Brentuximab vedotin (Adcetris®), Rituximab (Rituxan®), Vorinostat (Zolinza®), romidepsin (Istodax®), Bexarotene (Targretin®), Bortezomib (Velcade®), Pralatrexate (Folotyn®), Ibrutinib (Imbruvica®), Siltuximab (Sylvant®), Idelalisib (Zydelig®), Belinostat (Beleodaq®), Obinutuzumab (Gazyva®), Nivolumab (Opdivo®), Pembrolizumab (Keytruda®), Rituximab and hyaluronidase human (Rituxan Hycela™), Copanlisib hydrochloride (Aliqopa™), Axicabtagene ciloleuce (Yescarta™), Acalabrutinib (Calquence®), Tisagenlecleucel (Kymriah®)

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>

### Лечение с Генна Терапия (ГТ)

ГТ = проектирана да „модифицира“ малигнените клетки:

- На молекулярно заменя „липсващия“ или „лош“ ген с такъв от здрава клетка
- Новият ген се „доставя“ до таргетната клетка чрез вектор-трансфер
- За тази цел се използва инактивиран вирус/ липосома

### Иновативна терапия (ИТ)- предизвикателства

- ИТ „не работи“ при липса на специфичен таргет
- Наличието на Таргет НЕ означава, че терапия ще бъде ефективна
- Отговорът на лечение може да бъде временен/ преходен
- Таргетната терапия може да предизвика сериозни СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ


### Иновативна терапия (ИТ)- предизвикателства

- С приложението на ИТ възникна нов панел от токсичности и странични ефекти (АЕ)
- Кой, Как и Кога профилактира и контролира страничните действия на ИТ?
- Висок професионализъм при постигане на баланс: Ефективност – АЕ – Качество живот




### 10-годишна преживяемост при ХМЛ

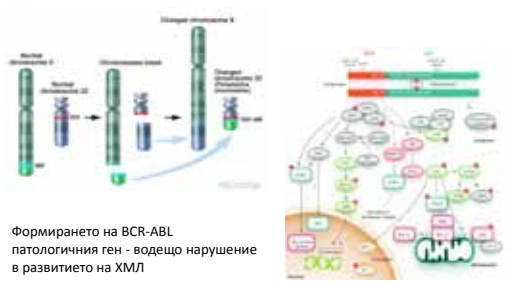
**1982 година**



**2013 година**



### Канцерогенезата при ХМЛ



Формирането на BCR-ABL патологичния ген - водещо нарушение в развитието на ХМЛ

### Концепция за спиране на терапията



- Възможно,
- Реално,
- Включително в РБ

### Терапевтичен Прогрес и ХМЛ



©2016 by Ferrata Storti Foundation  
Tariq I. Mughal et al. Haematologica 2016;101:541-558

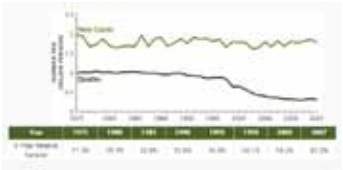
### Дисрегулацията в JAK/STAT сигналния път – ключов за Ph<sup>-</sup>/MPN



Дисрегулация = възниква по # механизми, независимо от наличие или липса на т.нар. „JAK2 мутация“:

- Мутации, засягащи самия JAK протеин има при ~ 50% от пациентите с ПМФ, 95% при ПВ
- Мутации, възникващи в свързания с JAK рецептор
- Мутации в други сигнални протеини, повлияващи активността на JAK киназа
- Повишено ниво на циркулиращи цитокини

### ХМЛ – пример за задоволени медицински нужди



Брой новодиагностицирани, смъртност и 5-годишна относителна преживяемост (USA, 1975-2012 - всички раси, пол и възраст)

- ✓ Прецизиране на диагностиката
- ✓ Ранен достъп до съвременна терапия
- ✓ „Персонализиране на терапията“
- ✓ Ангажимент на държавата

### Как се удължи преживяемостта при терапия с JAK инхибитори



Поради това, че повечето пациенти в контролната група преминават в рамките на JAKAVI<sup>®</sup>, първичната разлика между контролната група и тази на JAKAVI<sup>®</sup> отразява реално ефекта на ранното спрямо късното започване на лечението

©2016 by Ferrata Storti Foundation

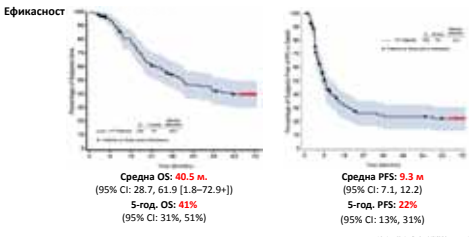
### Остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

- Най-честата левкемия при възрастни - 32% от всички остри левкемии в Европа
- Засегнати са 351 965 пациенти /год /света
- Средна възраст - 65 години
- Понастоящем ОМЛ е пример за непосредната медицинска нужда (<30% преживяват 5 години)
- ЕМА (2017г.) одобри медикамент за определен подтип на ОМЛ, който намалява риска от смърт с 23%, т.е. всеки пети болен ще има шанс да живее



### Петгодишно проследяване – R/R Ходжкинов лимфом (anti CD30 МКА)

Ефикасност



Средна OS: **40.5 м.**  
(95% CI: 28.7, 61.9 [1.8–72.9+])  
5-год. OS: **41%**  
(95% CI: 31%, 51%)

Средна PFS: **9.3 м.**  
(95% CI: 7.1, 12.2)  
5-год. PFS: **22%**  
(95% CI: 13%, 31%)

### FLT3 при нормалното кръвотворене

FLT3 сигнален път – ключова роля за нормалната хематопоеза и клетъчния растеж през регулация на важни интрацелуларни процеси<sup>6</sup>



Дисрегулация на FLT3 - води до глобално нарушение на хематопоезата<sup>7</sup>

### ХИЛ – исторически терапевтичен поглед<sup>1-7</sup>



2016 – first in class oral BCL-2 inhibitor – Veneoclax

1. Kay NE. Blood. 2008;107:848. 2. Montanari E. Blood. 2005;105:2. 3. J. Rivaroli (University of Genoa, Italy). 4. South San Francisco, CA. Genentech, Inc.; 2014. 4. Goldman L, Schaffer AI.

### Очакваните терапии: FLT3-прицелни ТКИ

Mutated FLT3 signaling



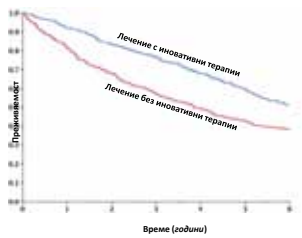
FLT3 signal inhibition

### Какво сме постигнали и какво очакваме при лечението на Мултиплен Миелом

Иновативните методи на лечение (PIs, МКА) са променили значително прогнозата на пациентите с ММ.

Средната преживяемост при ММ, диагностицирани 2001-2006 г. е нарастнала с 50% спрямо 1971-76 г.

През следващите 5 години има очакван ръст с още 30%.

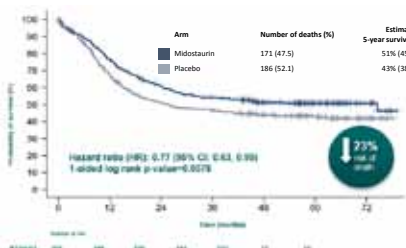


Лечение с иновативни терапии

Лечение без иновативни терапии

Прогноза: <https://www.sartan.com/medias/103/103.pdf>

### Какво добавя терапията с FLT3-прицелни ТКИ



Arm	Number of deaths (N)	Estimated 5-year survival (95% CI)	Median OS (months) (95% CI)
Midostaurin	171 (47.5)	51% (45, 56)	74.74 (61.54, NE)
Placebo	186 (52.1)	43% (38, 49)	25.59 (18.63, 42.87)

Hazard ratio (HR): 0.77 (95% CI: 0.63, 0.95)  
1-sided log-rank p-value=0.0078

73% reduction in mortality

### Персонализирано спрямо стандартно лечение

Определено заболяване



Стандартно: „едно-лекарство при всички“

- Един от 10 лекувани пациенти; средно 50% от тях имат полза от лечението.
- При някои пациенти няма да има ефект от лечението, а при други само ще се наблюдават нежелани лекарствени реакции.

## Персонализирано спрямо стандартно лечение

## Определено заболяване



## Иновативна терапия

## Перспективи ...

- Идеалната ИТ при онкохематологични заболявания изисква „доставка“ на медикамента единствено до туморния таргет
- Туморите не могат да бъдат ерадикирани чрез въздействие само върху един таргет при наличие на няколко /много
- Бъдещето е в стратегията на „магическо“ оръжие, доставящо:
  - много медикаменти и /или
  - доставка на медикамент, таргетиращ много таргети и /или
  - контрол на имунната система
  - генно инженерство

## Перспективи ...

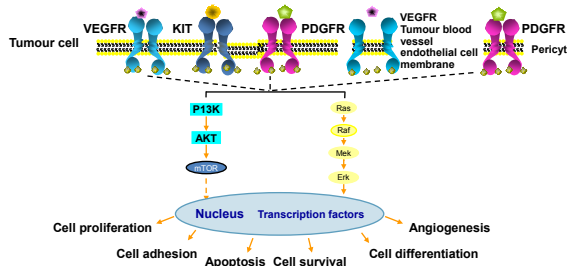
- Модерната молекулярна биология идентифицира нови, потенциални таргети за малигнени заболявания
- Терапевтични ползи - според патогенетичната значимост на таргета
- Новите агенти може да повишат ефекта си при комбинация с ХТ и ЛЛ
- Специфика в онкохематологията – хематогенност !!!



## РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧНИЯ КАРЦИНОМ

Константа Тимчева

### В нормалния клетъчен растеж на БКК са включени множество RTK и техните сигнални пътища



mTOR, mammalian target of rapamycin; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; KIT, receptor tyrosine kinase; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor  
 1. Wei W, Sivali L, et al. *Clin Oncol* 2013;24:3389-3393. 2. Jounis M, et al. *Cancer Invest* 2004;22:106-109.  
 3. Marmor MD et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:955-953  
 9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

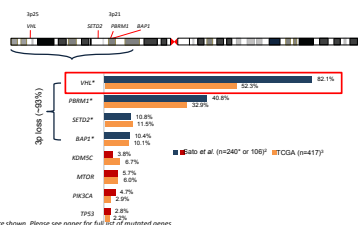
### EURORDIS

- Дефиниция за рядко заболяване – честота <1/2000
- Около 6000 различни редки заболявания засягат 30 млн души в Европа – 6-8% от населението на Европа
- В 80% от случаите причините са генетични аномалии
- В света над 300 млн души страдат от редки заболявания

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### VHL, тумор-супресорен ген, който се активира при повече от 80% от случаите със светлоклетъчен БКК<sup>1</sup>

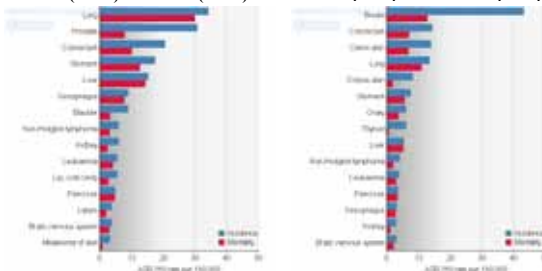
Frequently mutated genes identified in RCC samples by both Sato et al.<sup>2</sup> and The Cancer Genome Atlas<sup>3</sup>



Selected mutated genes are shown. Please see paper for full list of mutated genes.  
 Asterisks indicate selective deep sequencing of frequently mutated tumour suppressors in additional samples, in the study by Sato et al. (n = 240).  
 cRCC, clear cell RCC; VHL, von Hippel-Lindau.  
 1. Hakimi AA, et al. *Nat Genet* 2013;45:849-50.  
 2. Sato Y, et al. *Nat Genet* 2013;45:860-73. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature* 2013;499:47-50. doi:10.1038/nature12222.  
 Figure adapted from: Hakimi AA, et al. *Nat Genet* 2013;45:849-50.  
 9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### GLOBOCAN БКК в света

Новозаболели и починали мъже: 213924 (2.9%) / 90802 (2.0%)  
 Новозаболели и починали жени: 123936 (1.9%) / 52604 (1.5%)



9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Инактивирането на VHL води до свръхпродукция на VEGF<sup>1</sup>

- VHL кодира протеин, pVHL, който регулира продукцията на VEGF
- pVHL таргетира HIF, транскрипционен фактор, който индуцира експресия на VEGF



HIF, hypoxia inducible factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

1. Nak X, et al. *J Urol* 2003;170:588-92.

### БКК: стандарт за лечение преди таргетната терапия

- Цитокини – ниска терапевтична ефективност:
  - INF- $\alpha$  – ORR 12%
  - Високи дози IL-2 – ORR 23%, OS 17 м; токсичен, скъп, трудно достъпен
- Задълбоченото изследване на биологията на БКК доведе до прилагането на таргетна терапия

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

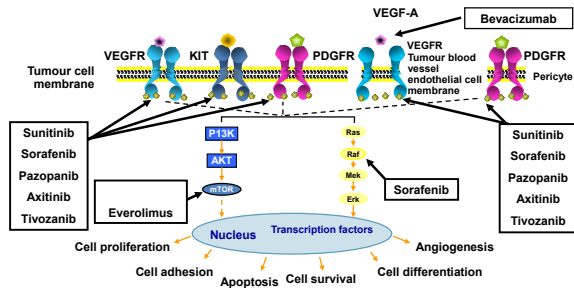
### Rationale for Targeted Agents in RCC



VHL = Von Hippel-Lindau; HIF = hypoxia-inducible factor<sup>1</sup>

From Brugarolas, et al. *N Engl J Med*. 2007;356:185-187. Copyright 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.  
 9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

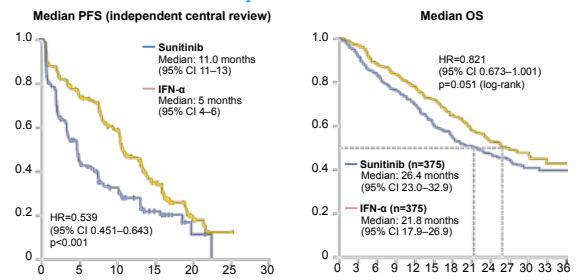
### Таргетните агенти инхибират множество сигнални клетъчни пътища



mTOR, mammalian target of rapamycin; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.  
 1. Sun B, Small EJ. *Clin Oncol* 2005;23:1028-1043. 2. Choung A et al. *Cancer Invest* 2004;22:159-176.  
 3. Marner MD et al. *Int J Rad Oncol*

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Study 1034: удвояване на PFS и повече от 2 г обща преживяемост



No. at risk: *et al. N Engl J Med* 2007;356:115-124. 4. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3708. 5. Motzer RJ et al. *Abstract 5024 ASCO* 2007; 3. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-3708.

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Рискови групи, прогностични и предиктивни маркери

#### Poor Risk Factors in Advanced Untreated RCC: MSKCC and CCF Criteria

MSKCC Criteria 2002 <sup>1,2,3</sup>	CCF Criteria 2005 <sup>4,5</sup>
Time from diagnosis to treatment with IFN-α < 12 months	Time from diagnosis to treatment with IFN-α < 12 months
Hemoglobin < 11 g/dL	Hemoglobin < 11.8
LDH > 1.5 x ULN	LDH > 1.5 x ULN
Corrected serum calcium < 10 mg/dL	Corrected serum calcium > 10.0
	Prior radiotherapy
	Presence of hepatic, lung, or retroperitoneal lymph node metastases

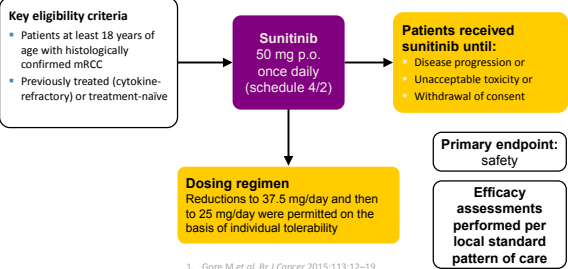
CCF = Cleveland Clinic Foundation; IFN-α = interferon; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = based on local laboratory reference range.

1. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2002;20:289-294.  
 2. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:454-463.  
 3. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:832-844.

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Sunitinib expanded-access programme: дизайн на проучването

- Международна програма, включваща 4577 болни с мБКК (нелекувани или резистентни към цитокини)



1. Gore M et al. *Br J Cancer* 2015;113:12-19

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Терапевтичен алгоритъм

#### Treatment Algorithm for mRCC

	Setting	Phase 3
Treatment-naïve	Good or intermediate MSKCC risk status	Sunitinib <sup>1,2</sup> Bevacizumab + IFN-α <sup>3,4</sup> (Pazopanib) <sup>5</sup>
	Poor MSKCC risk status	Temsirolimus <sup>6</sup> Sunitinib <sup>1,2</sup>
Refractory	Prior cytokine	Sorafenib <sup>7,8</sup> Sunitinib <sup>1,2</sup>
	Prior VEGFR-TKI	Everolimus <sup>9</sup>

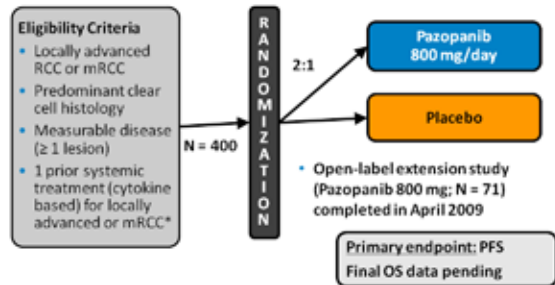
IFN-α = interferon-α; VEGFR-TKI = vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

<sup>1</sup>Response is not approved for use in the EU.

1. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.  
 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007;370:2093-103.  
 3. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2215-2226.  
 4. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2215-2226.  
 5. Motzer RJ, et al. *JAMA* 2006;295:2128-2134.  
 6. Motzer RJ, et al. *for the RECORD-1 Study Group. Lancet* 2009;373:449-456.

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

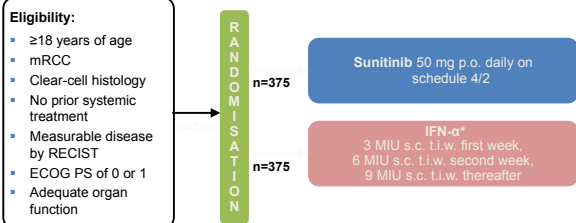
### Pazopanib vs Placebo for First- and Second-line mRCC



<sup>1</sup>Patients with no prior treatment with a VEGFR-TKI. 2. Stransky J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:909-918. 3. Stransky J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:909-918. 4. Stransky J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:909-918. 5. Stransky J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:909-918.

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Study 1034: sunitinib фаза III, първа линия лечение при мБКК

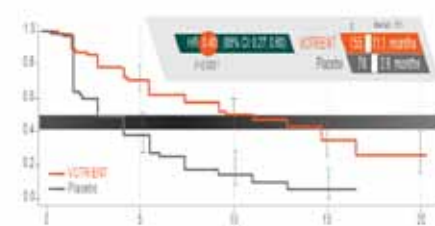


- Primary endpoint: PFS
- Secondary endpoints: OS, ORR, patient-reported outcomes and safety

Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2007;356:115-124

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### VOTRIENT® (Pazopanib) е ефикасен при 1-ва линия БКК



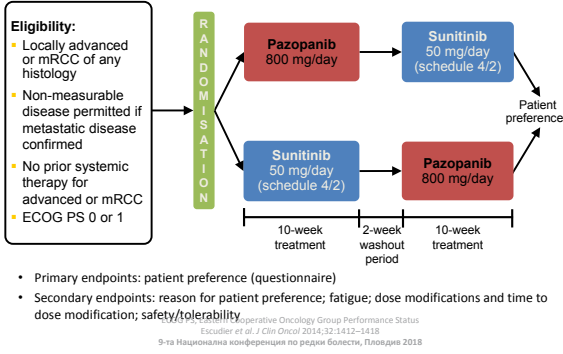
VOTRIENT® е проучен в три фаза III проучвания, в които са включени повече от 1700 пациенти<sup>1-3</sup>

1. Sternberg CN, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:1066-1075. 2. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2013;369:722-31 and supplementary material. 3. Escudier B, et al. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-6.

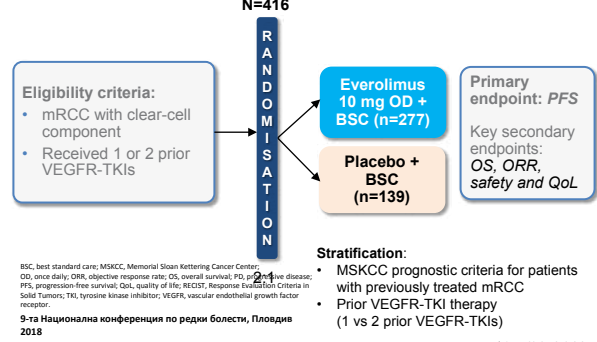
9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018



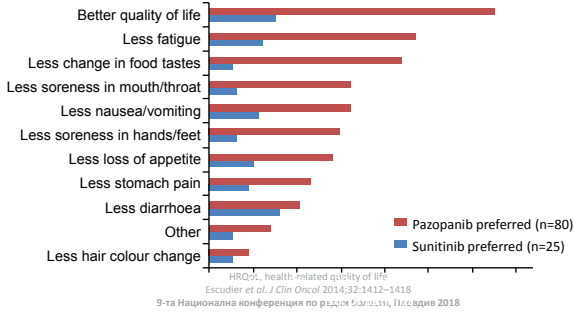
### Фаза III КП за предпочитания на пациентите към sunitinib или pazopanib (PISCES)



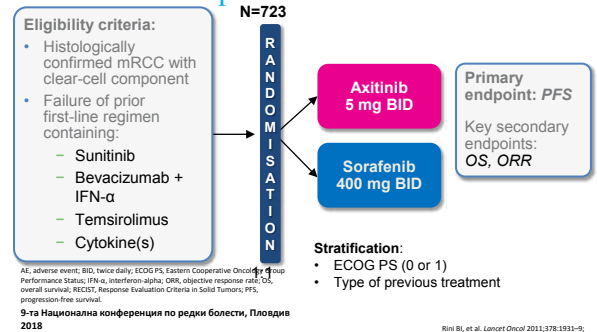
### RECORD-1: рандомизирано проучване на everolimus vs placebo при претретиранни болни с МБКК



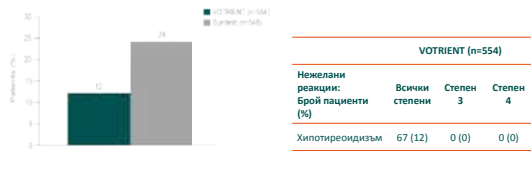
### Предпочитания на пациентите към pazopanib over sunitinib



### AXIS: рандомизирано проучване на axitinib vs sorafenib като втора линия терапия за МБКК



### VOTRIENT® - нисък относителен риск от хипотиреоидизъм\*1



### Targeted Agents: Common Adverse Events

Adverse Event	Bevacizumab	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus
Fatigue	+	+	+	+
Rash	-	+	-	+
Hand-foot syndrome	-	+	+	-
Hypertension	+	+	+	+
Diarrhea	-	+	+	+
Stomatitis	-	+	+	+
Myelosuppression	-	+	-	+
Metabolic syndrome	-	-	-	+
Epistaxis/bleeding	+	-	-	-
Proteinuria	+	-	-	-

9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

### Възможности за втора линия терапия при МБКК

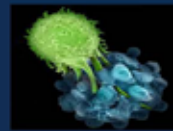
Treatment option	Mode of action	EMA (full) approval date	Pivotal trial name	Indication
Everolimus, <b>AFINITOR</b> <sup>1</sup>	mTORi	August 2009	RECORD-1 (everolimus +BSC vs placebo + BSC)	Advanced RCC in patients whose disease progressed on/after VEGF-targeted therapy
Axitinib, <b>INLYTA</b> <sup>2</sup>	VEGFR-TKI	September 2012	AXIS (axitinib vs sorafenib)	Advanced RCC in adults after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine
Nivolumab, <b>OPDIVO</b> <sup>3</sup>	PD-1 inhibitor	April 2016	CheckMate-025 (nivolumab vs everolimus)	Advanced RCC after prior therapy in adults
Lenvatinib, <b>KISPLYX</b> <sup>4</sup> plus everolimus <b>AFINITOR</b> <sup>4</sup>	VEGFR-TKI plus mTORi	August 2016	HOPR-205 (lenvatinib plus everolimus vs lenvatinib vs everolimus)	Advanced RCC in adults following one prior VEGF-targeted therapy
Cabozantinib, <b>CABOMETYX</b> <sup>5</sup>	VEGFR, AXL and MET inhibitor	September 2016	METOR (cabozantinib vs everolimus)	Advanced RCC in adults following prior VEGF-targeted therapy

BSC, best supportive care; MET, hepatocyte growth factor receptor; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; PD-1, programmed cell death protein-1; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor; VEGFR-TKI, VEGF receptor.  
9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018

1. Everolimus EPAR; 2. Axitinib EPAR; 3. Nivolumab EPAR; 4. Lenvatinib EPAR; 5. Cabozantinib EPAR [All accessed April 2017]

### Immunotherapy – The Beginning of the End for Cancer: Transforming Cancer into Chronic Disease

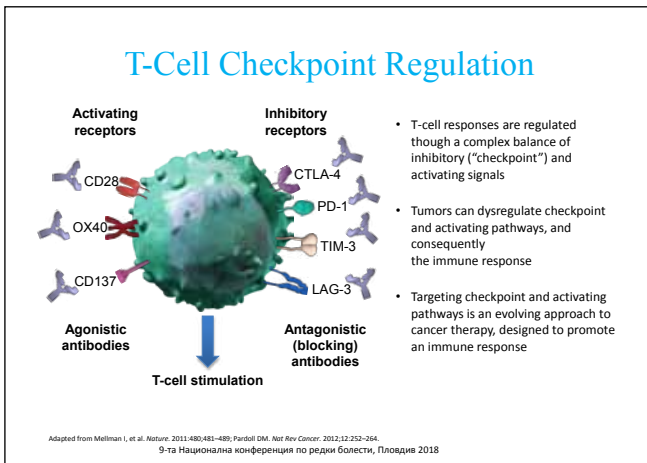
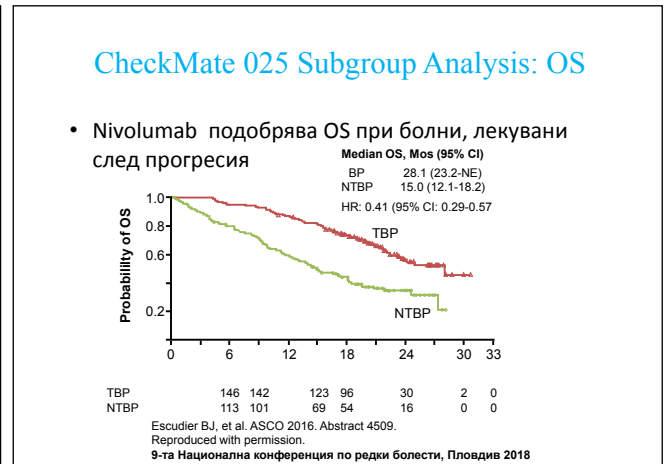
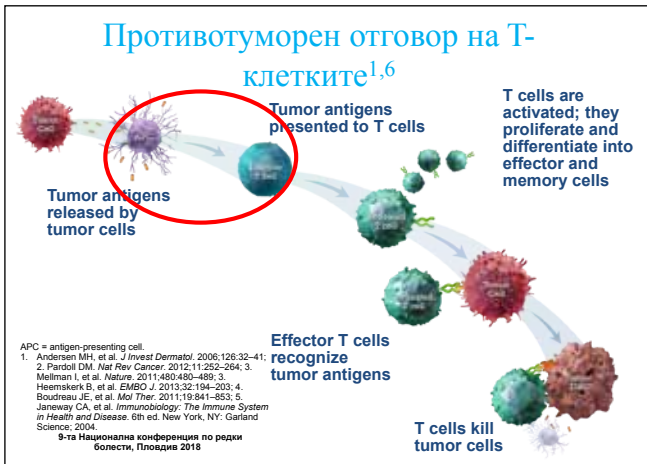
“Immunotherapies will likely become the treatment backbone in up to 60% of cancers over the next 10 years compared with <3% today.”



Andrew Baum MD, CIB Research/ CitiGroup Global Markets

PRESENTED AT:



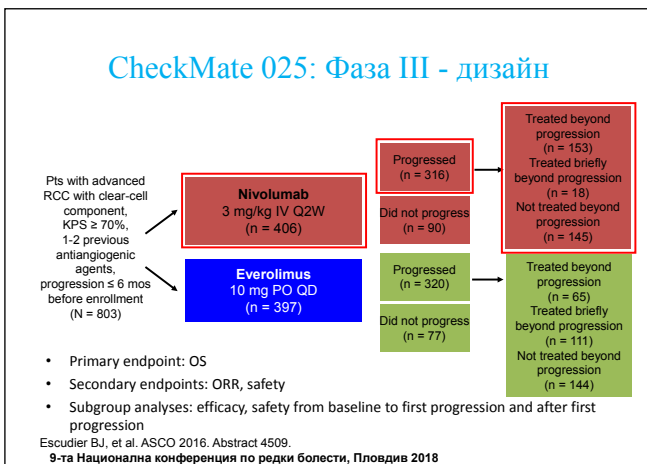
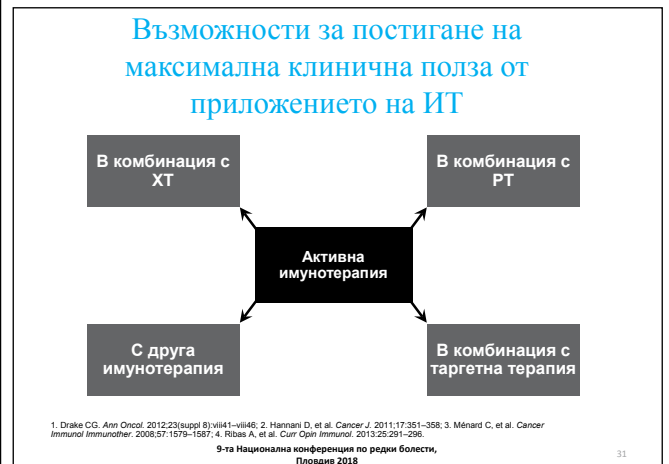
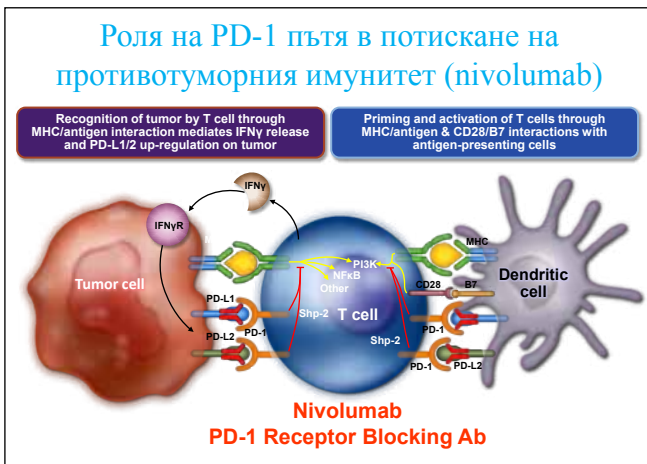


### Нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на ИТ

I-O therapy-associated AEs target certain organ systems<sup>1</sup>


Skin <sup>1-6</sup>
Endocrine system <sup>2,4,6,7-10</sup>
Liver <sup>2,6,11-12</sup>
Gastrointestinal tract <sup>2,6,9,13</sup>
Nervous system <sup>6,10,14,15</sup>
Eyes <sup>1,4,16-18</sup>
Respiratory system <sup>1,5,6,10,15,19</sup>
Hematopoietic cells <sup>6,9,12,20-22</sup>

1. Amos SM, et al. *Blood*. 2011;118:499-509; 2. Phan GQ, et al. *PNAS*. 2003;100:8372-8377; 3. Rosenberg SA. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 1996;19:81-84; 4. Chinese-Bullock KA, et al. *J Immunother*. 2005;28:412-419; 5. Harris J, et al. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22:103-106; 6. Chow LQ. *Ann Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;280-285; 7. Bendix GM, et al. *Int J Med*. 2010;16:565-570; 8. Soti N, et al. *Cancer Immunol Immunother*. 1996;45:59-62; 9. Rombold LE, et al. *Ann Intern Med*. 1991;115:178-183; 10. Frazerkel PG, et al. *J Immunother*. 2002;25:373-378; 11. Lamers CH, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:e20-e22; 12. Roskrow MA, et al. *Leuk Res*. 1999;23:549-557; 13. Parkhurst MR, et al. *Mol Ther*. 2011;19:620-626; 14. Pfisterer H, et al. *Brain*. 2004;127:1922-1930; 15. Smalley RV, et al. *Blood*. 1991;78:3133-3141; 16. Dudley ME, et al. *Clin Oncol*. 2008;26:5233-5239; 17. Yeh S, et al. *Ophthalmology*. 2009;116:981-989; 18. Robinson MR, et al. *J Immunother*. 2004;27:478-479; 19. Morgan RA, et al. *Mol Ther*. 2010;18:943-951; 20. Kochenderfer NJ, et al. *Blood*. 2010;116:4099-4102; 21. Lin TS, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:4500-4506; 22. Hershman Y, et al. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:2103-2108.  
 9-та Национална конференция по редки болести, Пловдив 2018



# РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В ХЕМАТОЛОГИЯ И ОНКОЛОГИЯ ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ПАЦИЕНТА

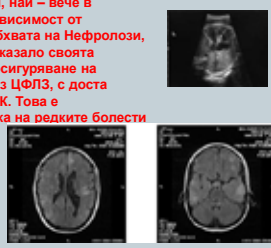
**Владимир Томов**




## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

Забеляването води до образуване на тумори, най – вече в областта на бъбреците и главния мозък. В зависимост от локализацията на туморните маси, влиза в обхвата на Нейролози, Кардиолози, Пулмолози и Невролози. Има доказано своята ефективност лечение. До 2017 бе възможно осигуряване на лечение само за пациентите до 18 години чрез ЦФЛЗ, с доста големи трудности. От 2018 се покрива от НЗОК. Това е единственото заболяване включено в Списъка на редките болести през последните три години.





## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### РЕДКИ БОЛЕСТИ СВЪРЗАНИ С ОНКОЛОГИЯ КЪМ НАХРБ

Редките болести са комплексни и мулти дисциплинарни. Не е изключена болестна проява свързана с онкологична характеристика при повечето заболявания. Над 7 хиляди нозологични единици са представени от сравнително малък брой пациенти. Част от заболяванията са с характерна онкологична проява: Акромегалия, Аниридия, Туберозна склероза, Саркоидоза, ХМП



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### САРКОИДОЗА

Саркоидозата е мултисистемно възпалително заболяване с неизяснена етиология, характеризиращо се с формиране на грануломи в засегнатите органи. Най-често първичното разположение е в белите дробове, но постепенно може да обхване и други органи – черен дроб, нервна система, сърце, кожа, очи. Заболяването е недостатъчно обхванато от Българската здравна система. Не е включено в системата на НЗОК и Списъка на редките болести, което е причина да няма Експертен център работещ на национално и европейско ниво. Пациентската организация е регистрирана 2013 г. НАЦИОНАЛНА АСОЦИАЦИЯ САРКОИДОЗА Основната и цел е разпространяване информация за заболяването. Защита правата на хората болни от саркоидоза (и други грануломатози и фибрози).






## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### АКРОМЕГАЛИЯ

Болестта е описана още в древния Египет 13 столетия преди новото летоброеие ! Достатъчно данни представят заболяването от древността до днес. Характеризира се с хипер функция на хипофизната жлеза, водеща до свръх производство на растежни хормони. Най – често причина за състоянието е тумор на хипофизата. Лечението е насочено към балансиране нивата на РХ и третиране на туморното образувание, оперативно и медикаментозно. Към момента в Българската здравна система се използват един от най – съвременните методи за лечение. Има и недостатъци свързани с централизирането на лечебния процес и липса на високо специализирана и компютризирана система за отстраняване на туморната маса. Асоциация на Болните от Акромегалия в България – защитава правата на пациентите и техните семейства. [www.abebbg.com](http://www.abebbg.com)





## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### РЕДКИ БОЛЕСТИ СВЪРЗАНИ С ХЕМАТОЛОГИЯ КЪМ НАХРБ

Редките болести в хематологията са стотици, но може да поставим акцент върху няколко заболявания, които са извън групата на онкологичните. Част от заболяванията са с водеща хематологична проява: Таласемия, Хемофилия, Миелофиброза и Лизозомни болести като Болест на Гоше, Болест на Фабри, Болест на Помпе, Мукополизахаридоза.



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### АНИРИДИЯ

Аниридията – липса на ирис ни отвежда към офталмологията, но е свързана и със синдром WAGR, който се характеризира с Тумор на бъбреците, Аниридия, Пикочно полови аномалии и Умствена изостаналост. Има наследствена, спорадични и придобита форма на заболяването, Връзката със синдрома WAGR е при наследствената форма. Заболяването е недостатъчно обхванато от здравната ни система. Не е включено в списъка на редките болести, няма експертен център. През 2012 г. е учредена пациентска организация Асоциация Аниридия България. Основна цел на здружението е защита правата на хората с аниридия.





## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ХЕМОФИЛИЯ

ХЕМОФИЛИЯТА Е ЗАБОЛЯВАНЕ, ПРИ КОЕТО КРЪВТА СЕ СЪБИРВА ПО БАВНО ОТКОЛКОТО ПРИ ЗДРАВИ ЛИЦА, И СЕ ПРОЯВАВА С ПРОДЪЛЖИТЕЛНИ И ТРУДНО ОВЛАДЕЙМИ БЕЗ ПРАВИЛНО ЛЕЧЕНИЕ КРЪВОИЗЛИВИ. ЛЕЧЕНОТО СЕ ОСЪЩЕСТВЯВА С ЛИПСОВАЦИЯ В ОРГАНИЗМА НА ПАЦИЕНТА КОАГУЛАЦИОНЕН ФАКТОР. ОСИГУРЯВАНЕТО НА НЕОБХОДИМИТЕ КОЛИЧЕСТВА СЕ ОСЪЩЕСТВЯВА ЧРЕЗ ПРОТОКОЛИ ОТ НЗОК. ВАЖЕН Е ДОСТЪПА ДО СПЕЦИАЛИСТИ ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИ, ОРТОПЕДИЯ , ФИЗИОТЕРАПИЯ, КЛЮЧОВО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРАВИЛНО ЛЕЧЕНИЕ Е КОЛИЧЕСТВОТО И КАЧЕСТВОТО НА ТРИАГНАМИТЕ ПРОДУКТИ. ПО КАЧЕСТВО НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СРЕДСТВА СМЕ ДОСТИГНАЛИ СРЕДНОЕВРОПЕЙСКО НИВО, НО ПО ОТНОШЕНИЕ НА КОЛИЧЕСТВОТО СМЕ В ДЪНОТО НА ТАБЛИЦАТА. ВСЕ ОЩЕ НЕ Е РЕШЕН ВЪПРОСИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛНИ КОЛИЧЕСТВА, ПРИ ПЛАНОВИ ОПЕРАЦИИ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ. ВСЕ ОЩЕ СЕ ТЪРСИ ДЕЦЕНТРАЛИЦИЯ И РАВНОМЕРНОСТ ПРИ РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА НЕОБХОДИМИТЕ ЛЕЧЕБНИ СРЕДСТВА НА ТЕРИТОРИЯТА НА СТРАНАТА. ОТ 2013 г. Е СЪЗДАДЕНА БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ НА ХОРАТА С КОАГУЛОПАТИИ С ЦЕЛ ОСИГУРЯВАНЕ НА АДЕКВАТНО И РАВНОПОСТАВЕНО ЛЕЧЕНИЕ И ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА.



**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**ЛИЗОЗОМНИ БОЛЕСТИ НА НАТРУПВАНЕТО**

ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯТА МПС, ГОШЕ, ФАБРИ И ПОМПЕ СЕ ИЗПОЛЗВА ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЯВАЩО СУБСТИТУИРАЩА ТЕРАПИЯ, КОЯТО ЦЕЛИ ДА ЗАМЕНИ ЛИПСВАЩИЯ ЕЛЕМЕНТ В КРЪВТА, ВОДЕЩ ДО БОЛЕСТИТО СЪСТОЯНИЕ. ЗАБОЛЯВАНИЯТА СА ПОКРИТИ ОТ БЪЛГАСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА. БОЛЕСТ НА ГОШЕ - 2001г. ФАБРИ, МПС, ПОМПЕ ОТ - 2011-2013г. БЪЛГРИКИ ОТДЕЛЕНИТЕ СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ, КОИТО ПОСТАВЯТ БЪЛГАРИЯ В ДОБРА ПОЗИЦИЯ СПРЯМА ОСТАНАЛИТЕ СТРАНИ ОТ ЕС, ОТЧИТАМЕ ЛИПСАТА НА КОМПЛЕКСЕН ПОДХОД СЪВЪРЪАН РЕХАБИЛИТАЦИЯ И СОЦИАЛНА АДАПТАЦИЯ.

**НАЦИОНАЛНА ГОШЕ ОРГАНИЗАЦИЯ**  
НАЦИОНАЛНА АСОЦИАЦИЯ ПО МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА




**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА**

ПОЗНАТИ СА НЯКОЛКО ВИДА МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА:  
ТИП 1 – ВСЕ ОЩЕ ИМА ДИАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ В БЪЛГАРИЯ  
ТИП 2 – ПАЦИЕНТИТЕ СА НА ЛЕЧЕНИЕ ОТ 2012 г. НЕОБХОДИМИ БЯХА 6 ГОДИНИ, ЗА ДА ГО ПОЛУЧАТ, ПРЕЗ КОИТО ОТ 11 ОСТАНАХА 4.  
ТИП 3 – ИМА ТЕРАПИЯ ДОКАЗАЛА СВОЯТА ЕФЕКТИВНОСТ  
ТИП 4 – ОТ 2018 ГОДИНА ИМА ТЕРАПИЯ. СТАРТИРАЛА Е ПРОЦЕДУРА ЗА ОСИГУРЯВАНЕ ЧРЕЗ ФОНДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА  
ТИП 6 – ИМА ТЕРАПИЯ ОСИГУРЕНА ЧРЕЗ ФОНДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА ОТ 2013 ГОДИНА. ОТ 2007 ГОДИНА Е РЕГИСТРИРАНА ПАЦИЕНТСКА ОРГАНИЗАЦИЯ С ОСНОВНА ЦЕЛ ЗАЩИТА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА. ЛИСАТА НА КОМПЛЕКСЕН ПОДХОД СЪВЪРЪАН РЕХАБИЛИТАЦИЯ, СОЦИАЛНА АДАПТАЦИЯ И ПОДКРЕПАТА ЗА ДЕЦАТА СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18 ГОДИНИ СА ОСНОВНИ ПРЕДИЗВИКТЕЛСТВА ЗА СДРУЖЕНИЕТО.




**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**БОЛЕСТ НА ФАБРИ**

ПРИ ЗАБОЛЯВАНЕТО Е НЕДОСТАТЪЧЕН ИЛИ ЛИПСВА ЕНЗИМА АЛФА ГАЛАКТОЗИДАЗА. УВРЕЖДАТ СЕ МЛЪКИТЕ КРЪВНОНОСНИ СЪДОВЕ, КОИТО СА НАЙ-МНОГО В БЪБРЕЦИТЕ, ЗАТОВА ТЕ СА НАЙ-ЗАСЕГНАТИ. БОЛЕСТА МОЖЕ ДА ДОВЕДЕ ДО СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ И БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ. ИМА ДОКАЗАЛО СВОЯТА ЕФЕКТИВНОСТ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО, КОЕТО ОТ 6 ГОДИНИ Е ОБЕЗПЕЧЕНО ОТ БЪЛГАСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА. КЪМ МОМЕНТА ПАЦИЕНТИТЕ СА 45, НО РЕДПОЛАГАЕМИ ИМ БРОЙ Е НАД 70 ДУШИ.



**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**МИЕЛОФИБРОЗА**

МИЕЛОФИБРОЗАТА Е ЗАБОЛЯВАНЕ, ЗАСЯГАЩО КОСТНИЯ МОЗЪК, ПРИ КОЕТО ТОЙ СЕ ЗАМЕСТВА ОТ СЪЕДИНИТЕЛНА ТЪКАН И НЕ МОЖЕ ДА ПРОИЗВЕЖДА ДОСТАТЪЧНО КРЪВНИ КЛЕТКИ. ЗАСЯГА ПРЕДИМНО ПАЦИЕНТИ НАД 55 г. ИМА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ ОТ 2016 г. ПАЦИЕНТИТЕ ПОЛУЧАВАТ ЛЕКАРСТВА ЧРЕЗ НЗОК ЗА СЪЖАЛЕНИЕ НЕ ВСЕКИ ПАЦИЕНТ СЕ ПОВИЛЯВА ОТ ТЕРАПИЯТА. ЗА ПО-ДОБЪР КОНТРОЛ ВЪРХУ РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА ЛЕКАРСТВА Е СЪЗДАДЕНА ДОПЪЛНИТЕЛНА КОМИСИЯ В ЦУ НА НЗОК. ТОВА ДО ГОЛЯМА СТЕПЕН НАТОВАРВА ПРОЦЕСА ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ И ВОДИ ДО КОМПРОМИТИРАНЕ НА ТЕРАПИЯТА. ЗА СИТУАЦИЯТА Е ИНФОРМИРАН ОБМУДСМАНА НА РЕ. ПОЛУЧИХМЕ УВЕРЕНИЕ ОТ МЗ И НЗОК, ЧЕ ПРОЦЕСА ЩЕ СЕ ОБЛЕКЧИ И НОРМАЛИЗИРА, ДО МОМЕНТА БЕЗ РЕЗУЛТАТ. ПАЦИЕНТ С МИЕЛОФИБРОЗА ПОЛУЧИ ВЪЗМОЖНОСТ ДА МУ БЪДАТ ВЪЗТАНОВЕНИ СРЕДСТВАТА ПО СИЛАТА НА ДИРЕКТИВАТА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНОПОЛЗАВАНЕ. ТОЗИ ФАКТ ДАВА НАДЕЖДА НА ПАЦИЕНТИ НУЖДАЕЩИ СЕ ОТ ТЕРАПИЯ НЕ РЕГИСТРИРАНАТА БЪЛГАСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА.



**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**БОЛЕСТ НА ПОМПЕ**

ПРИ ЗАБОЛЯВАНЕТО ИМА НЕДОСТЪГ НА КИСЕЛА МАЛТАЗА, КОЕТО ВОДИ ДО НАТРУПВАНЕ НА ГЛИКОГЕН, НЕОБРАТИМО МУСКУЛНО УВРЕЖДАНЕ И СМЪРТ. КАТО ПРИ ПОВЕЧЕТО ЛИЗОЗОМНИ БОЛЕСТИ, ГЕНЕТИЧНОТО ОНАСЛЕДЯВАНЕ ОТ ДВАМАТА РОДИТЕЛИ ДАВА 25% ВЕРОЯТНОСТ ЗА РАЗВИТИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕ. ИМА ДОКАЗАЛО СВОЯТА ЕФЕКТИВНОСТ ЛЕЧЕНИЕ, ОСИГУРЕНО ЧРЕЗ БЪЛГАСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА ОТ 2013г. ДО 2012 г. ИМАШЕ ДИАГНОСТИЦИРАНИ ПАЦИЕНТИ НА ТЕРИТОРИЯТА НА СТРАНАТА. БЛАГОДАРИЕ УСИЛИЯТА НА ВСИЧКИ ЗАИНТЕРЕСОВАНИ СТРАНИ, ИМА ПОВИШЕНА РАЗПОЗНАВАЕМОСТ И ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ. РЕХАБИЛИТАЦИЯТА Е ОТ РЕШАВАЩО ЗАНАЧЕНИЕ.



**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ**



2004 – ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА ПРОВИНАТА - ИЗТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ  
2006 – ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ  
СТРУКТУРИРА НАЦИОНАЛНАТА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 – 2013  
СЪЗДАВА НОВАТА НОРМАТИВНА БАЗА





**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**БОЛЕСТ НА ГОШЕ**


ПРИ ЗАБОЛЯВАНЕТО СА ХАРАКТЕРНИ НЯКОЛКО ТИПА:  
ТИП 1 – ЛЕЧИМ. МЕТОДА НА ЛЕЧЕНИЕ Е ПРЕДПОЛОЖЕН 1982. ДОКАЗАЛ СВОЯТА ЕФЕКТИВНОСТ 1987 г. ПРИЛОЖЕН ЗА ПЪРВИ ПЪТ В ЕВРОПА 1992 г. ОСИГУРЕН ЗА ПАЦИЕНТИТЕ В БЪЛГАРИЯ 2001 г. ЛЕЧЕНИЕТО Е С НАЙ – ДОБРИ РЕЗУЛТАТИ СПРЯМА ОСТАНАЛИТЕ СУБСТИТУИРАЩИ ТЕРАПИИ.  
ТИП 2 – ПЪЛНА ЛИПСА НА ЕНЗИМ, НЕ ЛЕЧИМО СЪСТОЯНИЕ. ПРЕЖИВЯЕМОСТ ДО 2г.  
ТИП 3 – С НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПОВИЛЯВА СЕ ОТ ТЕРАПИЯТА САМО ПРИ 4 ПЪТИ ПО-ВИСОКИ ДОЗИ ОТ ТИП 1  
ПАЦИЕНТИТЕ СА 20 НА БРОЙ, ГОЛЯМА ЧАСТ ДИАГНОСТИЦИРАНИ КАТО ВЪЗРАСТНИ. РАЗЛИКА В ОЦЕКАТА ЗА ТРАЙНА НЕРАБОТОСПОСОБНОСТ, НЕДОСТАТЪЧНО ОБХВАНАТИ ОТ СИСТЕМАТА НА КЛИНИЧНИТЕ ПЪТЕКИ. ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ 17 ГОДИНИ СА ДИАГНОСТИЦИРАНИ 2 ДЕЦА. СЛЕД СРЪВНЯВАНЕ НА ДАННИТЕ В СЪСЕДИТЕ СТРАНИ, ДОСТИГАМЕ ДО ИЗВОДА, ЧЕ ИМА СКРИТИ ПАЦИЕНТИ. ПРЕДПОЛАГАЕМ БРОЙ – ПОВЕЧЕ ОТ 20 ДУШИ  
ПАЦИЕНТСКА ОРГАНИЗАЦИЯ СЪЩЕСТВУВА ОТ 1999г. С ОСНОВНА ЦЕЛ ЗАЩИТА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ С БОЛЕСТ НА ГОШЕ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА

**НАЦИОНАЛНА ГОШЕ ОРГАНИЗАЦИЯ**

**НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ**

**БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО**



## **СЕСИЯ 1**

**Модератори: Проф. Константа Тимчева, проф. Соня Сергиева**

- ▶ **Клинично приложение на радиомаркирани соматостатинови аналози за диагностика и терапия на невроендокринни**  
**С. Сергиева**
  
- ▶ **MMR/MSI при солидни тумори: диагностика и клинично значение**  
**Б. Петров**
  
- ▶ **Оперативно лечение на синдрома на Арнолд-Киари и сирингомиелия: техника и резултати**  
**В. Герганов**
  
- ▶ **Пулмонална хипертония и системна склероза**  
**Р. Каралилова**

# КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА РАДИОМАРКИРАНИ СОМАТОСТАТИНОВИ АНАЛОЗИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НА НЕВРОЕНДОКРИННИ

Соня Сергеева

## ВЪВЕДЕНИЕ

- Невроендокринните тумори (НЕТ) представляват хетерогенна група неоплазми, произхождащи от дифузната ендокринна система, локализирана във всички органи и системи, което обуславя и тяхната разнообразна клинична изява
- В зависимост от ембрионалното развитие на храносмилателния тракт НЕТ са класифицирани като локализирани в *горния, среден и долен етаж*, съответно foregut/midgut/hindgut НЕТ:
- **Foregut** (включва органите в гръдния кош – тимус, бели дробове и горен гастроинтестинален тракт: хранопровод, стомах, дуоденум, панкреас и черен дроб).
- **Midgut** (съдържа илеум, цюкум, апендикс и възходящо дебело черво).
- **Hindgut** (състои се от трансверзално и низходящо дебело черво и ректум).

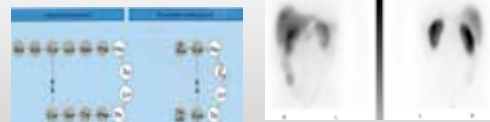


## SSTR1-SSTR5

- По-голямата част от невроендокринните тумори (НЕТ) показват свръхекспресия на **повърхностноклетъчни соматостатинови рецептори: SSTR1-SSTR5**, взаимодействащи с естествените соматостатинови фракции, като това зависи от хистологичната диференциация и вида на тумора.
- Имунохистохимични изследвания при ГЕП НЕТ показват, че в най-голям процент се експресира рецепторен тип **SSTR2 (84-100%)** от случаите с G1-G2, в по-малка степен – **SSTR3 (53-79%)** и **SSTR5 (55-83%)**, като честотата намалява съответно до **23%** при нискодиференцираните G3 НЕК.
- Свръхекспресията на соматостатинови рецептори от малигнено трансформирани клетки се използва като таргет за визуализиране на НЕТ посредством различни нуклеарномедицински методи.
- С оглед създаване на стабилни соматостатинови аналози, подходящи за терапевтично приложение, е синтезиран **octreotide**.



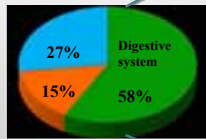
**Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of Eric P. Krenning**  
Rachel Levine<sup>1</sup> and Eric P. Krenning<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Corporate Communications, Advanced Accelerator Applications, S.A., New York, New York; <sup>2</sup>Erasmus University Medical Center (Erasmus MC), Rotterdam, The Netherlands in J Nucl Med 2017; 58:35-95



- Чрез маркиране със <sup>123</sup>I (<sup>123</sup>I-Tyr3-octreotide) през 1987г. е произведен първият радиофармацевтичен препарат, соматостатинов аналог за визуализиране на НЕТ. По-късно радиойодът е заменен със <sup>111</sup>In, поради по-добри физични характеристики и се създава най-широко използваният радиофармацевтик за изследване на НЕТ: **<sup>111</sup>In-OctreoScan**, експресиращ предимно подтип SSTR2-рецептори

## Топографско разпределение на 35,825 НЕТ

Lung  
Other/  
Unknown



### % Distribution :

17.2	Rectum
13.4	Jejunum/ileum
6.40	Pancreas
6.00	Stomach
4.00	Colon
3.80	Duodenum
3.20	Cecum
3.00	Appendix
0.80	Liver

Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-3072.

## <sup>99m</sup>Tc-TEKTROTYD

- First <sup>99m</sup>Tc-labelled somatostatin analogue is <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>-Octreotide]-TFA for imaging of tumors of neuroendocrine origin (NETs); *Decristoforo C. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumors: first clinical results and intra-patient comparison with <sup>111</sup>In-labelled octreotide derivatives. Eur J Nucl Med 2000; 27(9): 1318-1325.*
- През 2000г. са публикувани първи клинични резултати от приложение на соматостатинов аналог, маркиран с <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd, Polatom). В сравнение със соматостатин-рецепторните скенграфи, провеждани с <sup>111</sup>In-OctreoScan, основните предимства на радиофармацевтик, маркиран с <sup>99m</sup>Tc се обуславят от неговите оптимални физични параметри: (1) **по-малко лъчево натоварване за пациентите**, с ефективна еквивалентна доза на радиоактивността след i.v. на 970MBq <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd/70kg от 4.2mSv; (2) **по-малка продължителност на изследването** - с възможност за провеждане на еднодневен протокол на сканиране в рамките на 2-4 часа след инжектиране; (3) **значително по-малко физиологично биоразпределение в черен дроб** за детекция на хепатални лезии; (4) **висока чувствителност на свързване с рецептори от SSTR2-подтип, но в по-малка степен и с SSTR3 и SSTR5**; (5) възможност за **приготвяне и дозиране на място** според конкретни нужди на пациентите.



## КЛАСИФИКАЦИЯ

- Приблизително 75% от всички НЕТ са с гастро-ентеро-панкреатичен произход (ГЕП НЕТ), 25% от НЕТ са с бронхопулмонална или тимуса локализация, 5% се развият от останалите органи – млечна жлеза, щитовидна жлеза, тумори в областта на главата и шията и др.
- Според класификацията на Световната здравна организация (WHO), НЕТ могат да се развият и от жлезите с ендокринна секреция: адурален феохромоцитом, хипофизарен аденом, парананглиом, невробластом, медуларен карцином на щитовидната жлеза.
- Описани са смесени ГЕП НЕТ, които са изградени едновременно от ендокринни, сквамозни и мезодермни клетки, като невроендокринната компонента трябва да бъде >30%, **т.нар. смесени невроендокринни - не невроендокринни неоплазми /Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms or MINEN/**.
- При наличие на невроендокринна компонента <30%, туморите се определят като карциноми с невроендокринни клетки.
- Според степента на клетъчна диференциация, обусловена от пролиферативния малигнен потенциал и стойност на Ki-67, НЕТ се разделят на **вискодиференцирани тумори-G1 (Ki67<3%)**, **умеренкодиференцирани-G2 (Ki67: 3-20%)** и **нискодиференцирани - G3 (Ki67>20)**.
- Нискодиференцираните G3 НЕТ се подразделят на добре диференцирани невроендокринни тумори (G3 НЕТ; Ki67<55%) и нискодиференцирани невроендокринни карциноми (G3 НЕК; Ki67>55%).

Gill Anthony; 2017 WHO

## Основни индикации за приложение на SRS SPECT-CT

### I. Диагностика

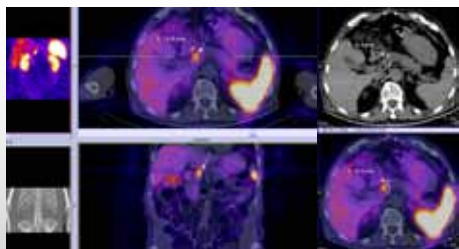
1. За визуализиране наличието на suspectен първичен НЕТ в изследван орган или телесна структура и определяне на туморния SSTR-статус с оглед провеждане на лечение със соматостатинови аналози.

2. За откриване на окултен първичен тумор при метастатичен процес с неизвестен първичен произход.

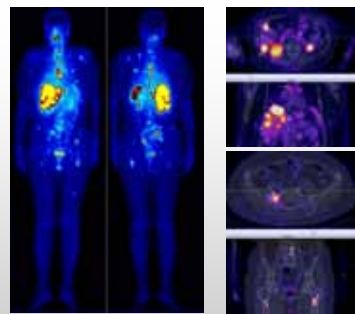
### II. N/M стадияне

III. Проследяване на ефекта от приложеното лечение и рестадияне

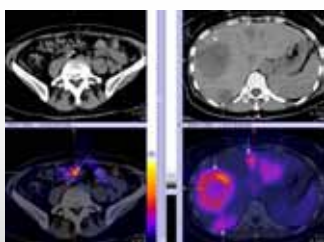
IV. За делинеация на GTV и CTV в лъчетерапевтичното планиране



#1. M/53г със съмнение за гастрином (CgA=821ng/ml; Gastrin 280 pg/ml). SPECT-CT с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd показва хиперфиксираща ту формация в главата на панкреаса (А), потвърден хистологично гастрином

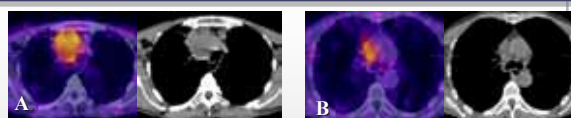


#5. Болна с множествени костни, лимфогенни и хепатални вторични огнища от НЕТ на апендикса T4N2M1, серумен CgA>700 ng/ml. SPECT-CT изследването с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd беше позитивно за свръхекспресия на SSTR. Беше проведена химиотерапия, палиативна лъчетерапия и терапия със Sandostatin LAR, 30mg/28d.

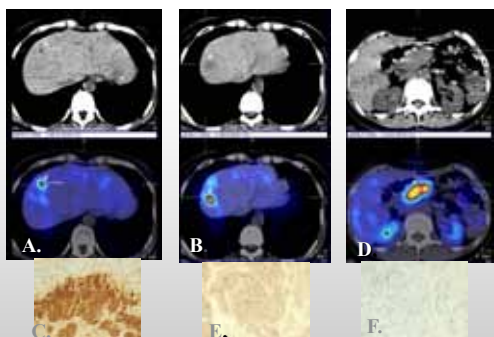


#2. Болна с хепатални вторични огнища от невроендокринен тумор с неизвестно първично огнище, серумен CgA=540 ng/ml. SPECT-CT изследването с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd беше позитивно за туморна формация, локализирана в пледума и множествени разнокалибрени чернодробни метастатични лезии в десния лоб, някои от които с централни зони на некроза, сигнификативни за свръхекспресия на SSTR. Беше проведено оперативно лечение и терапия със Sandostatin LAR, 30mg/28d.

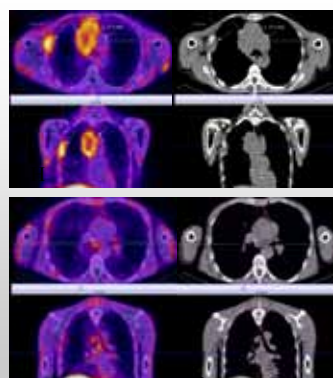
Приложение на SPECT-CT с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd за проследяване - прогресия



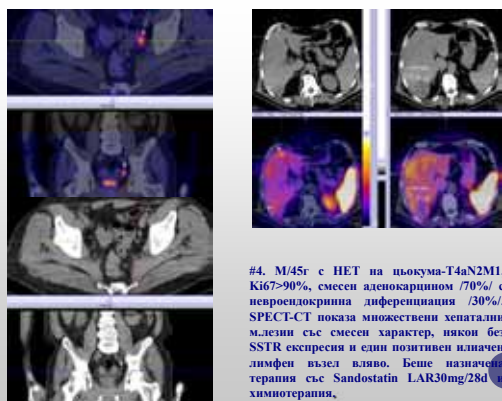
#6. Ж/52г. НЕТ на тимуса. SPECT-CT показва солитарна хиперфиксираща ту формация в преден медиастинум и медиастинална лимфаденопатия (N-стадиране) със SSTR свръхекспресия (A,B). След биопсия ИХХ показва първичен тимусен НЕТ, G3 (G), позитивен за Synaptophysin (D), TTF-1 (E) и CK7 (C), негативен за CgA (F) – типично за G3 НЕТ.



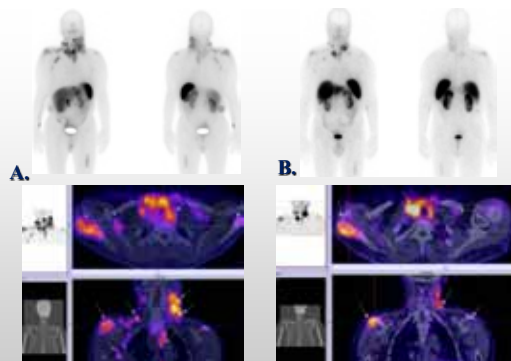
#3. Ж/26г. SPECT-CT показва 2 солитарни хиперфиксиращи м.лезии /М-стадиране/ със SSTR свръхекспресия (A,B) позитивни за CgA.x10 след биопсия (C) и първичен НЕТ на панкреаса (D). ИХХ позитивна за ChromograninA.x10 (E); Ki67 <2% :G1 (F).



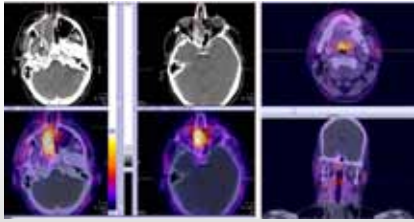
#6. Ж/52г. НЕТ на тимуса – контролно изследване след 6 курса ХТ. SPECT-CT показва увеличена по размери перистазираща ту формация в преден медиастинум с d=77mm, с централна некротична зона, медиастинална лимфаденопатия и нова плеврална лезия в диспо, сигнификативни за прогресия на заболяването.



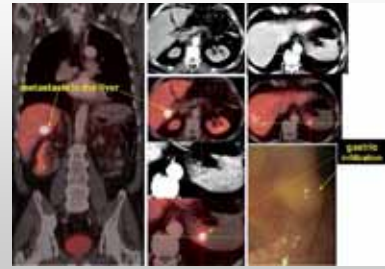
#4. M/45г с НЕТ на пшокума-T4aN2M1, Ki67>90%, смесен аденокарцином (70%) с невроендокринна диференциация (30%). SPECT-CT показва множествени хепатални м.лезии със смесен характер, някои без SSTR експресия и един позитивен издачен лимфен възел вляво. Беше назначена терапия със Sandostatin LAR30mg/28d и химиотерапия.



#7. M/70г: с МТС след тотална тироидектомия и шийна лимфна дисекция – pT3pN1aM1. Рецидив, Calcitonin m.12.2014 – 56000pg/ml. WB/SPECT-CT показва дисеминация на заболяването (А). Контролно WB/SPECT-CT изследване след терапия с Caprelsa (Vandetanib), m.06.2016 (B) показва редукция на 60% от м.лезии и частичен терапевтичен отговор: Calcitonin m.06.2016 – 1560pg/ml.



#8. Болел, 55г: с НЕТ на дясната конха, инфилтриращ етмоидалния синус и назалния септум, с единичен уголемен субмандибуларен лимфен възел – IV ниво ясно. Анатомо-топографско планиране при същия болел с делинеация на мишените обемни GTV и CTV, включващи първичния тумор и латероцервикалните лимфни възли вдясно. Критичен орган е десният оптичен нерв, намиращ се в непосредствена близост до туморното ложе.



#10. PET-CT с <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC при болел с НЕТ на стомаха /С лобезното съдействието на проф. Стефано Фанти, УБ Болоня/

**Приложение на PET-CT с <sup>18</sup>F-FDG за проследяване на G3 НЕК**

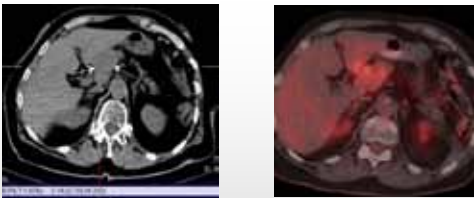
> PET-CT с <sup>18</sup>F-FDG е показано за визуализация на НЕТ с по-ниска клетъчна диференциация и слаба експресия на соматостатинови рецептори, основно при **G3 НЕК**, медуларен карцином на щитовидната жлеза с високи стойности на серумен калцитонин (>1000pg), смесени невроендокринни - не невроендокринни неоплазми /MiNEN/, синхронни/метахронни злокачествени заболявания. Изследването с <sup>18</sup>F-FDG PET-CT осигурява важна предиктивна стойност за наличие на по-агресивни тумори с лоша прогноза и необходимост от прилагане на химиотерапия

> При болни с туморна хетерогенност по отношение на соматостатин-рецепторна експресия (основно при метастатични G3 невроендокринни тумори) се препоръчва комбинирана предиктивна оценка със соматостатин-рецепторни изследвания и PET-CT с <sup>18</sup>F-FDG за дефиниране на рискови SSTR-негативни/FDG-позитивни лезии.

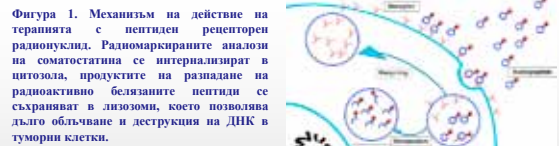
**ТЕРАНОСТИКА**

> Нуклеарномедицинските методи SPECT-CT с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd/ <sup>68</sup>Ga-DOTA PET-CT за визуализиране на НЕТ са строго регламентирани като базисно предиктивно изследване за in vivo онатглеждане наличието и степента на експресия на соматостатиновите рецептори и предопределяне възможността за провеждане на ефективно лечение със соматостатинови аналози и пептидната рецепторна радионуклидна терапия (PRRT) на принципа на **тераностиката** (ENETS Guidelines 2017), (**theranostics: therapia + diagnostics**) - съвременна концепция за специфична диагностика и прицелно ефективно лечение в нуклеарната медицина след прилагането на една таргетна молекула, свързана с различни радиоактивни изотопи при болни с прогресиращи авансирани НЕТ. Соматостатиновите аналози се маркират съответно с <sup>99m</sup>Tc/<sup>68</sup>Ga за диагностични или с <sup>177</sup>Lu/<sup>90</sup>Y за терапевтични цели. В идеалния случай планирането на радиопептидна терапия следва да се извърши със същия комплекс хелатор/пептид, както и терапията.

> Тераностиката се утвърждава като съвременен подход за персонализирано лечение при НЕТ.



#9. Болел, 71г: с НЕТ, G3, локализиран в главата на панкреаса, с негативен образ на соматостатин-рецепторната синтиграфия, поради липса на SSTR експресия и позитивен образ на <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, сиmfикатен за по-агресивен характер на тумора.



РАДИОНУКЛИД	<sup>177</sup> Lu	<sup>90</sup> Y
Период на полуразпад (T1/2)	6.7 дена	64 часа
Тъканна проникваемост	1-2 mm	10 mm
β - енергия	Средна енергия 0.5 MeV	Висока енергия 2.27MeV
γ - енергия	Да: НЕТ визуализация	Не

Таблица 1. Физични характеристики на терапевтичните радионуклиди <sup>177</sup>Lu и <sup>90</sup>Y

**Приложение на PET-CT с <sup>68</sup>Ga-DOTA**

> С навлизането в клиничната практика през последните години на PET-CT изследванията, бяха синтезирани нови радиофармацевтици за визуализиране на НЕТ, маркирани с позитронни емитери като <sup>68</sup>Ga, <sup>18</sup>F-DOPA и др. В научната литература бяха публикувани данни за предимствата на PET-CT метода с беззаканни соматостатинови аналози вследствие на по-високата разделителна способност при детекция и значително подобрена чувствителност, варираща между 80-100% при визуализиране на минимални по големина лезии и специфичност между 82 и 90%.

> PET <sup>68</sup>Ga-DOTA соматостатинови аналози показват чувствителност на детекция в над 90% от G1/G2 НЕТ и специфичност между 92%-98%, по-висока в сравнение с диагностичните КТ образи и стандартната 111 In-Octreotide синтиграфия, което води до промяна в терапевтичното поведение при 36%-55% от болните с НЕТ. *Lisa Bodei et al. Somatostatin Receptor 2-Targeting Compounds. J Nucl Med 2017; 58:54S-60S*

**Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors for the NETTER-1 Trial**

J. Strosberg et al Investigators  
N Engl J Med 2017;376:125-35



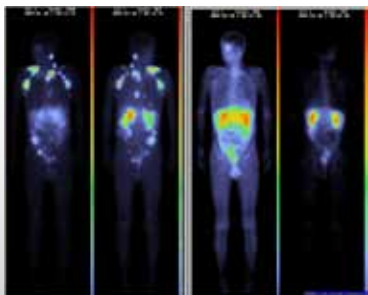
> Терапевтичният ефект на <sup>177</sup>Lu-DOTATATE се проследява във фаза III проучване NETTER-1<sup>®</sup> върху 229 болни с добре диференцирани (G1 и G2) метастатични интестинални НЕТ, които имат позитивен нуклеарномедицински образ за свръхекспресия на соматостатинови рецептори.

> Аплицирана е фиксирана доза от 7.4 GBq на всеки 8 седмици, като един терапевтичен курс се състои от четири интравенозни инфузии плюс поддържаща терапия с octreotide LAR.

> Резултатите са сравнени с контролна група, при които е прилаган само високодозов (60 mg) octreotide LAR. Основната цел е ПБП, степен на обективен отговор, ОП и профил на безопасност. Резултатите показват, че честотата на ПБП на 20-и месец е 65.2% (95% CI 50.0-76.8) в групата с <sup>177</sup>Lu-Dotatate и 10.8% (95% CI 3.5-23.0) в контролната група. Процентът на терапевтичен отговор е 18% срещу 3% (p<0.001). В планирания междинен анализ на ОП са настъпили 14 смъртни случая срещу 26 (p = 0.004). Неутропения, тромбоцитопения и лимфопения от степен 3 или 4 са наблюдавани съответно при 1%, 2% и 9% от пациентите на <sup>177</sup>Lu-Dotatate.

> В заключение, лечението с <sup>177</sup>Lu-Dotatate води до значимо по-продължителна ПБП и значително по-висока честота на отговор, отколкото висока доза octreotide LAR, (Фигура 11).





#11. Целотелесно изобразяване на биоразреденото на  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, проведено 24 часа след апликация на болел с ГЕП НЕТ. 3А. Наблюдател се множествени хиперфиксиращи метастатични лезии след проведен I курс на ПРРТ. 3Б. Целотелесно изобразяване след II курс ПРРТ – визуализирант се редукция на повече от 80% от метастатичните лезии и данни за много добър терапевтичен отговор. /любезно предоставен от Ulrike Garske-Román, УБ Уисала/

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

➤ Радиоактивните анализи на соматостатина представяват прототип и най-успешна парадигма на съвременната концепция за персонализираното лечение (терапия и диагностика) – реализира се специфична диагностика и прилично ефективно лечение след прилагане на една и съща таргетна молекула, свързана с различни радиоизотопи съответно за диагностични или терапевтични цели при прогресиращи авансирани НЕТ.

➤ Соматостатинови анализи, маркирани с  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$  за провеждане на диагностични SPECT/CT или PET/CT изследвания, се препоръчват за определяне на биологична характеристика на НЕТ, съответно за наличие и степен на свръхекспресия на соматостатинови рецептори, като предиктивен маркер за терапевтичен ефект от метаболитната брахитерapia с  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -радиофармацевтици.

➤ Пептидна рецепторна радиоизотопна терапия (с  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate octreotate или  $^{90}\text{Y}$ -octreotide) се препоръчва при неоперабилни, локално авансирани или метастатични гастроентеропанкреасни G1 и G2 невроендокринни тумори, експресиращи соматостатинови рецептори, локализиращи в трите етажа на храносмилателната система.

➤ Пептид-рецепторна радиоизотопна терапия се обсъжда само при тумори с позитивни нуклеарномедицински SPECT-CT или PET-КТ изследвания, проведени с  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$  – соматостатинови анализи, доказващи свръхекспресия на соматостатинови рецептори.

➤ Препоръчва се провеждане на нефро- и хематопротективна премедикация.



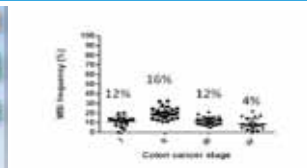
# MMR/MSI ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ: ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Борис Петров

Днес ще говорим за:

- Микросателитна нестабилност/dMMR и имунен отговор – моделът при КРК
- Диагностика – значение и техники
- Микросателитна нестабилност/dMMR при не-КРК
- dMMR/MSI и Check point инхибитори
- Въпроси и отговори

## Пътища за Mismatch Repair дефицит при колоректален карцином (КРК)

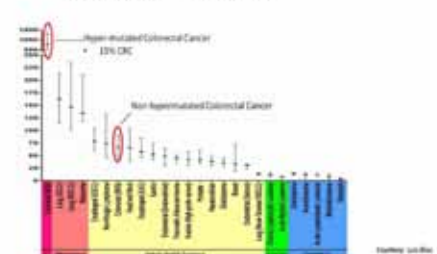


Генетични и епигенетични дефекти в mismatch repair води до микросателитна нестабилност (MSI-H)

- Герминативни (HNPCC/Lynch) и /или спорадични мутации (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EpCAM*)
- Epigenetic silencing (*MLH1* hypermethylation)

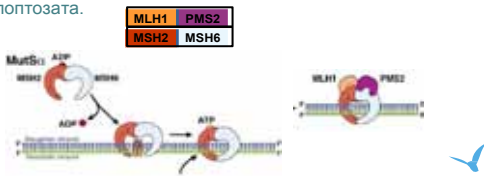
15% от колоректалните карциноми от всички стадии

## Mutational Burden



## Микросателити и MMR система

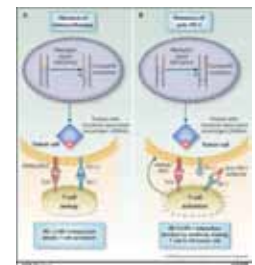
- Микросателитите са къси повторения на нуклеотиди в ДНК последователността, които са податливи на репликационни грешки
- Интактната MMR система има функцията да поправя тези грешки
  - При невъзможност да се поправят тези грешки се активира път на апоптозата.



Boland CR, Gastroenterology 2010;138:2073

## MSI и имунен отговор

- Висок TMB при MSI тумор води до поява на мутационно специфични антигени (неоантигени)
- Неоантигените се разпознават като чужди на организма, което води до лимфоцитна инфилтрация в тумора, но TILs не могат да атакуват тумора
- Взаимодействието на checkpoint протеините с цитотоксичните Т клетки частично обяснява наличието/отсъствието на имунен (PD-1/PD-L1) отговор.



Reprinted from Clin Cancer Res 2016, 22, 813-820, Dudley JC, et al. Microsatellite instability as biomarker for PD-1 blockade

## Какво представляват MSI

- Погрешна репликация на ДНК поради мутации в репаративни гени води до инсерция или делеция на нуклеотиди, нарушена функцията на регулаторни протеини (dMMR) и се проявява фенотипно като микросателитна нестабилност (MSI).
- Така, dMMR води до невъзможност да се елиминират силно увредени клетки, до мутагенеза и карциномна прогресия.

## MSI-H КРК са хетерогенни

- Някои тумори имат *KRAS* мутации, докато други нямат
- Степента на инфилтрацията от имунни клетки варира слабо
- Отговорът към лечение при MSI-H mCRC е независим от:
  - *BRAF* мутационен статус
  - *KRAS* мутационен статус
  - Клинична анамнеза за Lynch синдром
  - PD-L1 експресия (лош предиктивен маркер за ЧПИ при КРК)

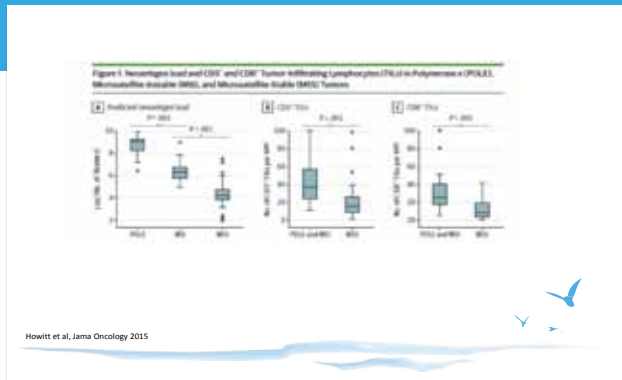
Overman MJ, et al. Lancet Oncol. 2017; 18:1182-1191

**MMR/MSI изследването: Преди и Сега**

- Преди, MSI се използваше за диагностициране основно на Lynch синдром
- Днес, MSI изследването се използва рутинно и за прогноза при:
  - Пациенти с колоректален карцином II и III стадий
  - MSI е предиктивен биомаркер за резистентност към 5-FU, но не и към терапия с oxaliplatin или irinotecan
- Ползата от MSI изчезва при рецидив и поява на метастази
- MSI е предиктивен биомаркер за отговор към имунотерапия и се използва избор на подходящите за лечение пациенти
- Честотата на MSI намалява при авансирани карциноми :
  - Пациенти с КРК II стадий са ~ 20%
  - Пациенти с Метастатичен КРК са ~ 4%

Kawakami H, et al. Curr Treat Options Oncol.2015; 16:30

**Предикция на неопангенния товар и Т-клетъчната инфилтрация при хипермутирал ендометриален карцином**

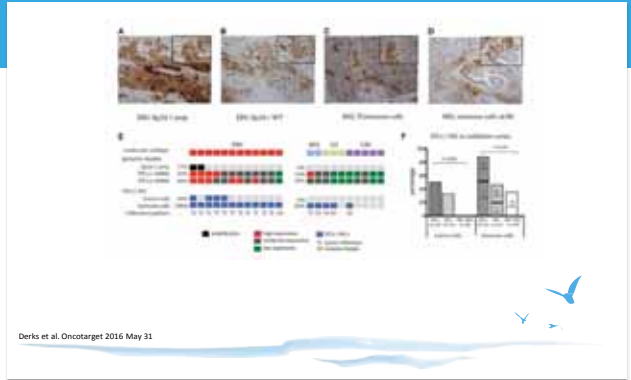


Howitt et al, JAMA Oncology 2015

**Базирано на опита досега се предлага следният избор на методики за изследване на MSI**

- **Имунохистохимията** е предпочитана методика (dMMR/pMMR)
  - Опростен подход
  - Идентифицира засегнат ген - Lynch синдром vs спорадични случаи
  - В пробата се откриват нормални клетки за позитивни контроли
- **NGS (секвениране)** методиката може да е от помощ, тъй като се откриват различни микросателити
  - Ограничаващ по-широко използване в момента е проблемът със стандартизирането – наличие на различни панели с различни гени и различни прагове
  - Реален проблем представлява разбирането и интерпретирането на всеки различен панел
- **PCR методиката** е ограничена за пациенти с метастази, базирана на панел от 5 маркери
  - MSI-H: >= 2 от 5 маркера ( 40% са нестабилни) = dMMR
  - MSI-L: 1 от 5 маркера ( 20%) са нестабилни
  - MSS: ниско от маркерите не е стабилен
- Проблем представлява осигуряването на достатъчно количество биопсичен материал за изследване

**PD-L1 и PD-L2 експресия при молекулярни подтипове на карцином на стомаха**

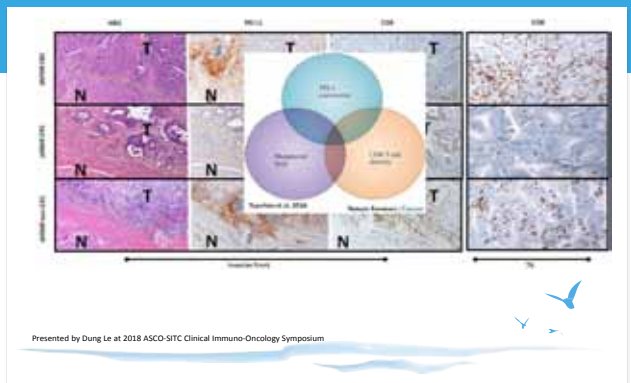


Derks et al. Oncotarget 2016 May 31

**Хипотези за други не-КРК солидни тумори – агностичен модел**

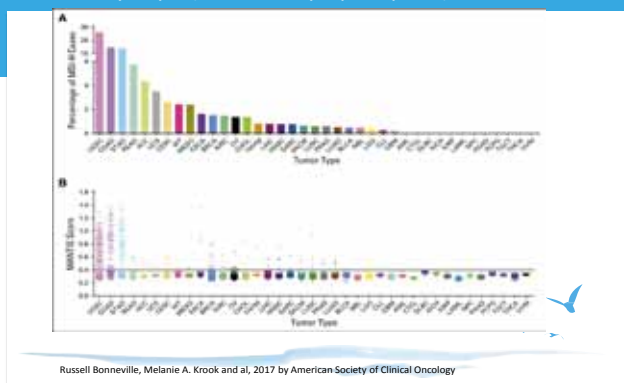
- Мутациите кодират протеини, които се разпознават и таргетира от имунната система
- Обикновено всеки тумор има няколко десетки соматични мутации, докато mismatch repair-deficiency тумори имат хиляди мутации
- Mismatch repair-deficiency тумори са инфилтрирани с Т клетки
- Повишеният имунен отговор чрез блокада на PD-1 може да бъде ефективен при не-КРК mismatch repair-дефицитни тумори
- Хистологията на тумора не би трябвало да има значение

**PD-L1 експресия и CD8 Т клетъчна инфилтрация**



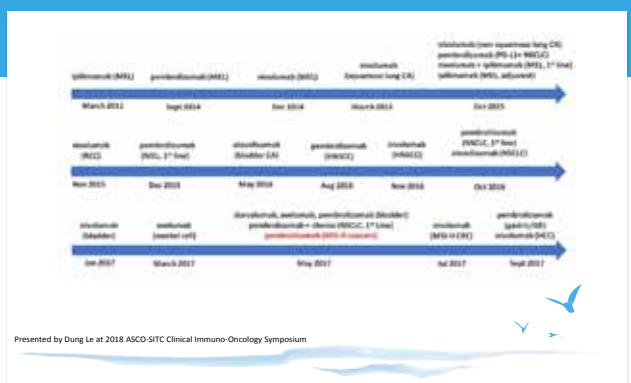
Presented by Dung Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

**Разпределение на MSI-H статус сред 39 различни видове солидни тумори (геномно профилиране)**



Russell Bonneville, Melanie A. Krook and al, 2017 by American Society of Clinical Oncology

**Одобрени от FDA лекарства за солидни тумори**



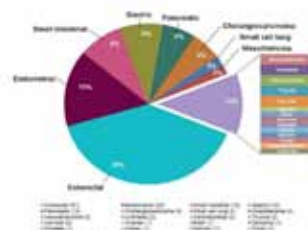
Presented by Dung Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

PD-1 инхибитори за MSI-H тумори

- **Pembrolizumab (PD-1 инхибитор)** е одобрен в САЩ чрез ускорена процедура през Май 2017 (a) за лечение на:
  - Който и да е прогресирал на фона на предшестваща терапия солиден MSI-H или dMMR тумор и при който не може да се предложи алтернативен лечебен подход
  - Пациенти с MSI-H или dMMR колоректален карцином, прогресиращ на фона на терапия с fluoropyrimidine/oxaliplatin/irinotecan
- **Nivolumab (PD-1 инхибитор)** е одобрен в САЩ чрез ускорена процедура през Юли 2017 (b) за лечение на:
  - Пациенти с dMMR или MSI-H колоректален карцином прогресиращ на фона на терапия с fluoropyrimidine/oxaliplatin/irinotecan

a. FDA www  
b. FDA www

Типове MSI –H тумори представени в KEYNOTE-164 и KEYNOTE -158



Diaz et al, KN164 and 158, ESMO 2017

Проучване фаза 2 на pembrolizumab при dMMR илi pMMR метастатични карциноми

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg IV Q2W	
	dMMR (n=36)	pMMR (n=37)
CRR, %	31	27
ORR, %	55	53
SDR, %	11	16
SDR, %	2.0	5.4
ORR, %	3.0	8.0

- Най-честите регистрирани НЛР степен 3/4 са анемия (17%), лимфопения (20%) и хипоалбуминемия (10%)
- Отклонения в тиреоидните функции са наблюдавани само в кохортата пациенти с dMMR

Le DT, et al. N Engl J Med 2015; 372:2509-2520

Pembrolizumab Approved for MSI-H or Mismatch Repair Deficient Tumors

Table 23: MSI-H Trials

Study	Design and Phase	Number of Patients	MSI-H	MMR	Phase	Best therapy
KEYNOTE-016	Phase III, randomized, controlled	443	166	277	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-017	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-018	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-019	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-020	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-021	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-022	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-023	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-024	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-025	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-026	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-027	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-028	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-029	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-030	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-031	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-032	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-033	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-034	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-035	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-036	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-037	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-038	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-039	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin
KEYNOTE-040	Phase III, randomized, controlled	425	166	259	Phase III, randomized, controlled	5-FU + irinotecan + oxaliplatin

Presented By Deng Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

Keynote-016: Study Cohorts



Le DT, et al. N Engl J Med 2015; 372:2509-2520

Pembrolizumab Approved for MSI-H or Mismatch Repair Deficient Tumors

Table 24: Efficacy Results for Patients with MSI-H/dMMR Cancer

Endpoint	n=168
Objective response rate	39.8% (17/43)
CRR, %	39.8%
Partial response rate	2/4
Response duration	NR (1.6+ 22.7+)
% with duration of response	78%
NR = not reached	

Presented By Deng Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

KEYNOTE-164 and 158: Efficacy of Pembrolizumab in Phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 Studies of Microsatellite Instability High Cancers

L.A. Diaz JH<sup>1</sup>, Watabe M<sup>2</sup>, T. W. Kim<sup>3</sup>, S. Gotoh<sup>4</sup>, E. Van Cutsem<sup>5</sup>, T. Ando<sup>6</sup>, P. A. Ascierto<sup>7</sup>, M. Machi<sup>8</sup>, J.P. Delord<sup>9</sup>, M. Goffredo<sup>10</sup>, R. Durrain<sup>11</sup>, C. Jang<sup>12</sup>, E. Diaz<sup>13</sup>, T. Yoshino<sup>14</sup>, A.K. Jor<sup>15</sup>, B. Lavin<sup>16</sup>, J. Ding<sup>17</sup>, S. K. R. Paul<sup>18</sup>, S. Park<sup>19</sup>, D.T. Le<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Johns Hopkins Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA; <sup>2</sup>Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY, USA; <sup>3</sup>Cancer Research, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; <sup>4</sup>Centre for Cancer Research, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>5</sup>Centre for Cancer Research, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>6</sup>Department of Gastroenterology, University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>7</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>8</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>9</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>10</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>11</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>12</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>13</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>14</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>15</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>16</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>17</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>18</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>19</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>20</sup>Department of Gastroenterology, University of Palermo, Palermo, Italy

May 16, 2018

Pembrolizumab Approved for MSI-H or Mismatch Repair Deficient Tumors

Table 25: Response by Tumor Type

Tumor Type	n	Objective response rate	ORR range
Colorectal Cancer	63	39.8%	39.8%
Non-Colorectal Cancer	105	39.8%	39.8%
Stomach Cancer	31	39.8%	39.8%
Esophageal Cancer	31	39.8%	39.8%
Rectal Cancer	31	39.8%	39.8%
Bladder Cancer	31	39.8%	39.8%
Uterine Cancer	31	39.8%	39.8%
Small Cell Lung Cancer	31	39.8%	39.8%
Cholangiocarcinoma	31	39.8%	39.8%
Endometrial Cancer	31	39.8%	39.8%
Stomach Cancer	31	39.8%	39.8%
Esophageal Cancer	31	39.8%	39.8%
Rectal Cancer	31	39.8%	39.8%
Bladder Cancer	31	39.8%	39.8%
Uterine Cancer	31	39.8%	39.8%
Small Cell Lung Cancer	31	39.8%	39.8%
Cholangiocarcinoma	31	39.8%	39.8%
Endometrial Cancer	31	39.8%	39.8%
Stomach Cancer	31	39.8%	39.8%
Esophageal Cancer	31	39.8%	39.8%
Rectal Cancer	31	39.8%	39.8%
Bladder Cancer	31	39.8%	39.8%
Uterine Cancer	31	39.8%	39.8%
Small Cell Lung Cancer	31	39.8%	39.8%
Cholangiocarcinoma	31	39.8%	39.8%
Endometrial Cancer	31	39.8%	39.8%

Presented By Deng Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

### Тъканно-Агностичен Модел - Въпроси

- Да изследваме биомаркер при различни хистологии
  - ✓ Дали това е научнообоснован подход?
  - ✓ Ефектът хетерогенен ли е (*напр. BRAF*)?
  - ✓ Дали прогнозата за основното заболяване е различна? *Например: простата с/у панкреас*
  - ✓ Как ще бъде оценяван терапевтичният ефект за различните типове тумори? RR? OS?
  - ✓ Дали това ще забави проучванията? Чести с/у рядки популации
  - ✓ Каква е честотата сред различните видове тумори?
  - ✓ Има ли непокрита нужда?
  - ✓ Клинично значим ли е терапевтичния отговор?
  - ✓ Дали да бъдат включвани деца?

Presented by Dung Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

### Отговорът за MMR/MSI е ДА Ръководства за поведение при солидни тумори (NCCN)

Location	Setting	Testing	Strategy
Colon	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with colon cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with colon cancer.
Rectum	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with rectal cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with rectal cancer.
Stomach	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with gastric cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with gastric cancer.
Esophagus	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with esophageal cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with esophageal cancer.
Small Intestine	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with small intestine cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with small intestine cancer.
Appendix	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with appendix cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with appendix cancer.
Uterus	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with uterine cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with uterine cancer.
Ovary	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with ovarian cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with ovarian cancer.
Endometrium	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with endometrial cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with endometrial cancer.
Bladder	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with bladder cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with bladder cancer.
Prostate	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with prostate cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with prostate cancer.
Testis	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with testicular cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with testicular cancer.
Penis	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with penile cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with penile cancer.
Vagina	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with vaginal cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with vaginal cancer.
Vulva	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with vulvar cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with vulvar cancer.
Cervix	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with cervical cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with cervical cancer.
Uterine Cervix	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with uterine cervix cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with uterine cervix cancer.
Salivary Gland	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with salivary gland cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with salivary gland cancer.
Thyroid	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with thyroid cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with thyroid cancer.
Parathyroid	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with parathyroid cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with parathyroid cancer.
Adipose Tissue	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with adipose tissue cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with adipose tissue cancer.
Soft Tissue	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with soft tissue cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with soft tissue cancer.
Unknown Primary	Adjuvant	MMR/MSI testing is recommended for all patients with unknown primary cancer.	MMR/MSI testing is recommended for all patients with unknown primary cancer.

Presented by Dung Le at 2018 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium

### Бъдещи насоки

- PD-1 инхибицията да се проучи/използва в по-ранни стадии и по-напред в досегашните терапевтични линии
- По-широко изследване на солидните тумори за dMMR/MSI, като се използват имунохистохимия или други методики
- Да се разберат механизмите на първична и вторична резистентност
- Да се проучат възможностите за Имунотерапия като възможност при пациенти с висок TMB, независимо от хистологията



**ТРАНСХЕЛИКС**  
Cancer Therapeutic Solutions

#### Екип от доказани професионалисти



Доц А. Михова



Д-р А. Влахова



Д-р А. Факирова



Д-р М. Генадиева



Д-р Б. Руква мол. биолог

#### Качествен контрол в:

UK NEQAS; European Society of Pathology – EQA; EQA Intercontinental Ring System, Germany

#### Иновативен лидер в България в онкологичната диагностика за определяне на индивидуализирано лечение

#### Партньори:



➤ Трансхеликс - посветени на пациентите!

# ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

Росица Каралилова

## Значимост

- БАХ е класифицирана като не честа, но не и рядка болест
- Редица регистри дават различни прогнозни оценки за заболяемостта и болестността от БАХ
- Болестност - посочва се 15-50 случая/милион население
- Заболяемост - в рамките на 6 случая/милион/година

M. Humbert et al. WCCSS, Bordeaux, 15-18 Feb. 2018

## СЗО функционална класификация на ПАХ

Функционален клас на пулмонална хипертония	
<b>Клас I:</b>	Пациенти с ПХ, но без ограничаване на физическата активност, липса на диспнея, умора, гръдна болка или синкоп при обичайна физическа активност.
<b>Клас II:</b>	Пациенти с ПХ с прояви на леко ограничение на физическата активност, липса на симптоми при покой, наличие на умора, гръдна болка или синкоп при обичайна физическа активност.
<b>Клас III:</b>	Пациенти с ПХ с прояви на значимо ограничение на физическата активност, липса на симптоми при покой, наличие на умора, гръдна болка или синкоп при по-малка от обичайната физическа активност.
<b>Клас IV:</b>	Пациенти с ПХ с невъзможност да извършват физическата активност без проява на симптоми, наличие на умора, гръдна болка или синкоп при покой, минимални физически усилия водят до засищане на симптомите; пациентите имат прояви на манифестна ДН.

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

## Патогенеза на ПАХ

**Рискови фактори и свързани състояния**  
 Колелени съдови заболявания  
 Вродени сърд. малформации  
 Портална хипертония  
 HIV инфекция  
 Медикаменти и токсини  
 Бременност

**Съдова увреда**  
 Ендотелна дисфункция  
 ↓ NO синтеза  
 ↑ Прокоагулант продукция  
 ↑ Епифиброз ↑ пролиферация  
 Дисфункция на съдовата ГМ  
 Нарушение във VEGF/Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) pathway

**Прогресия на заболяването**  
 Загубена реакция на опит за лечение с вазодилатационни вазодилататори



Galle S. JAMA. 2000;284:3160-3168.

## Хемодинамична дефиниция на ПХ/ПАХ

- БХ е хемодинамично и патофизиологично състояние

**Definition of PH** → Mean PAP ≥ 25 mmHg

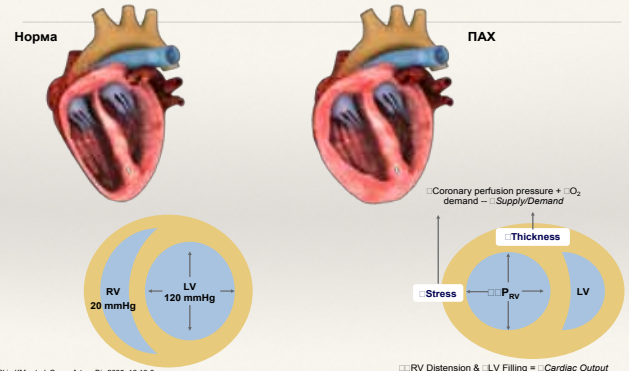
- БАХ е клинично състояние, характеризиращо се с наличието на прекапилярна БХ в отсъствие на други причини за БХ
- БАХ е група от заболявания характеризиращи се с прогресивно увеличаване на PVR, което води до недостатъчност на десната камера и преждевременна смърт

**Definition of PAH** → Mean PAP ≥ 25 mmHg  
 PCWP ≤ 15 mmHg  
 CO normal or reduced

ESC, European Society of Cardiology; PH, pulmonary hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

## ДК анатомия: норма vs. ПАХ



Zhai KM, et al. Coron Artery Dis 2005; 16:13-8.

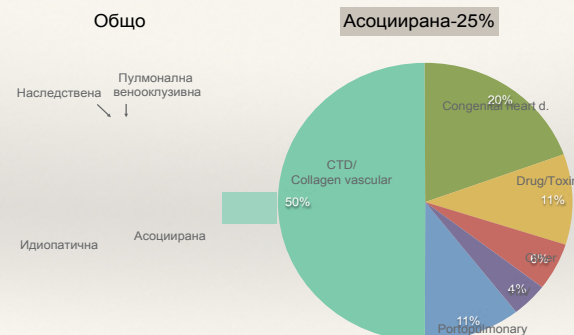
□ RV Distension & LV Filling = Cardiac Output

## Клинична класификация на пулмоналната хипертония

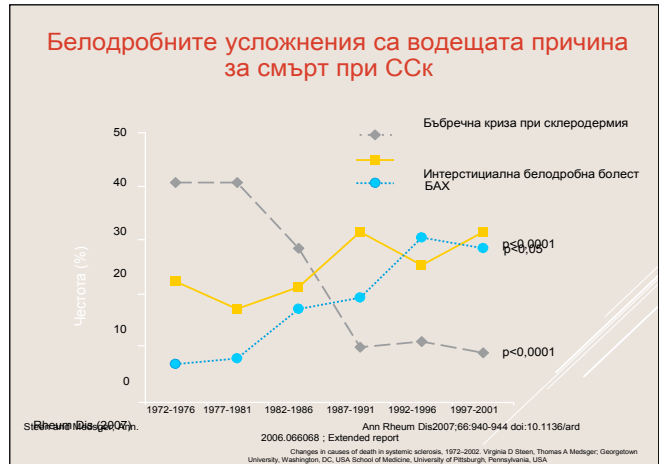
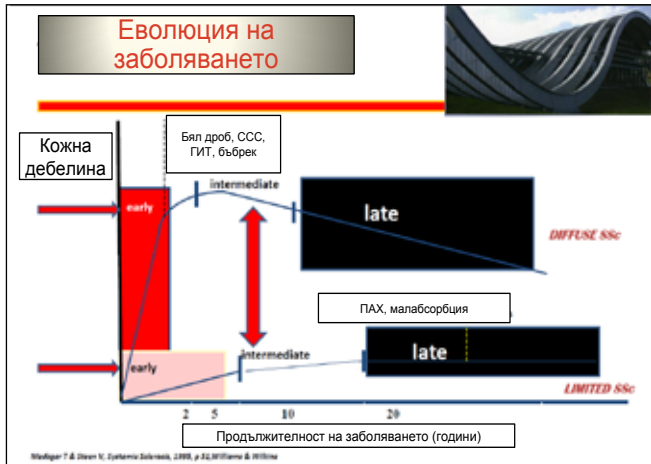
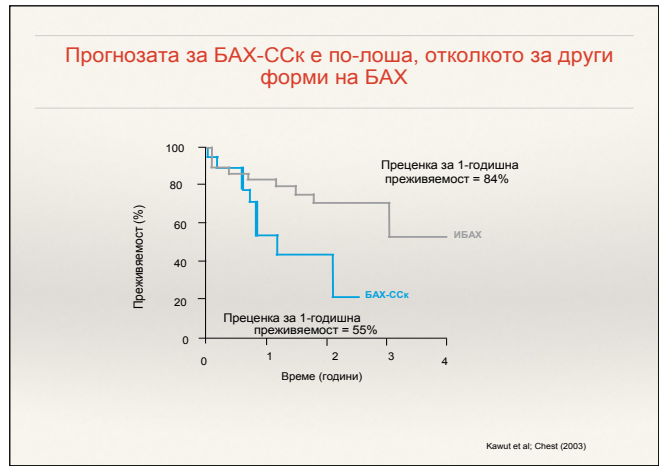
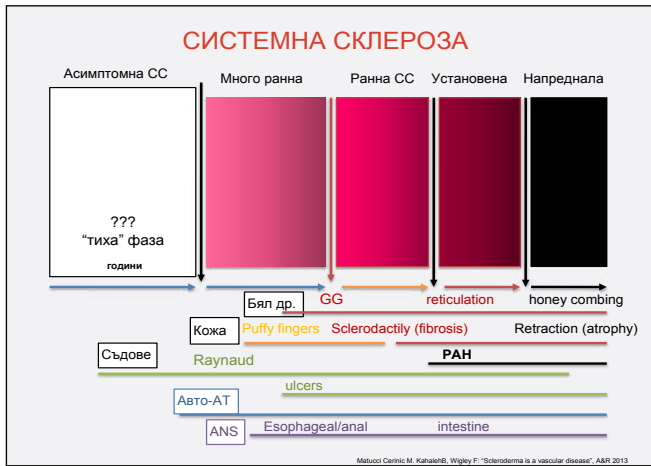
1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
  - Idiopathic PAH (IPAH)
  - Heritable PAH
  - Drug- and toxin-induced
  - Associated PAH (APAH)
    - Connective tissue diseases
    - HIV infection
    - Portal hypertension
    - Congenital heart diseases
    - Scleroderma
    - Chronic hemolytic anemia
  - Persistent PH of the newborn
2. PH due to left heart disease
3. PH due to lung diseases and/or hypoxia
  - COPD
  - Interstitial lung disease
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. PH with unclear multifactorial mechanisms
  - Sarcoidosis

\* Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

## CTD-асоцирана ПАХ: REVEAL registry



Based on Venice Clinical Classification (2003); 2967 patients  
 Adapted from Badesch RD et al. Chest 2010; 137:336-387



- ### Рискови фактори за ПАХ при Склеродерма
- ❖ Продължителност на заболяването (обикновено над 6-8 години)
  - ❖ Ограничена склеродерма > дифузна склеродерма
  - ❖ Абнормни показатели на ФИД
  - ✓ Нисък DLCO < 55% predicted и FVC%/DLCO% > 1,6
  - ❖ Автоантитела
  - ✓ Антицентромерни АТ, anti-U3RNP, anti-Th/To

- ### Променящ се профил на безопасност на пациента
- ! Възрастта на пациентите при диагностициране на БАХ се увеличава. Това може да се дължи на:
    - ! Повишена информираност за болестта и оптимизиран диагностичен процес
  - ! По-голямата част от пациентите с БАХ остаряват, което може да се дължи на:
    - ! Подобрена преживяемост с появата на БАХ-специфичните терапии
  - ! По-възрастните пациенти с БАХ имат различен фенотип от този на по-младите пациенти, с повече съпътстващи заболявания и по-лоша преживяемост
- Marius M. Hoepfer and J. Simon R. Gibbs, Eur Respir Rev 2014; 23: 450-457



## Диагноза и лечение

### Манифестни симптоми на БАХ

Следните симптоми са показателни за нарушен кислороден транспорт и намален сърдечен дебит:

- Диспнея при усилие (~60% от пациентите), умора или обща слабост, обща непереносимост към физически усилия
- Диспнея в покой, стенокардна гръдна болка (~40%), синкоп (~40%)
- Отоци по краката, раздуване на червата и подуване на корема, анорексия, плевора, прогресираща умора

NB: БАХ може да бъде асимптомна в ранните стадии

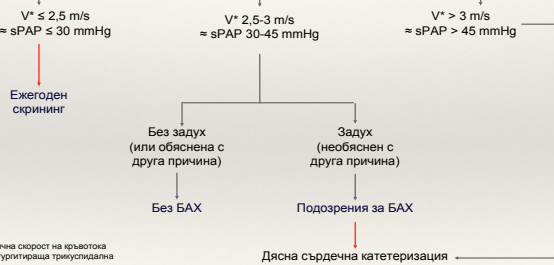
McGoon MD et al. Chest 2004;126(1 Suppl):148-146.



Консултация с кардиолог – Закл.: дилатирани десни кухини, TR 4 ст. СНАП 75-80 mmHg. Да се насочи за ПАХ специфична терапия.

### Скрининг за БАХ на високорискова популация от пациенти

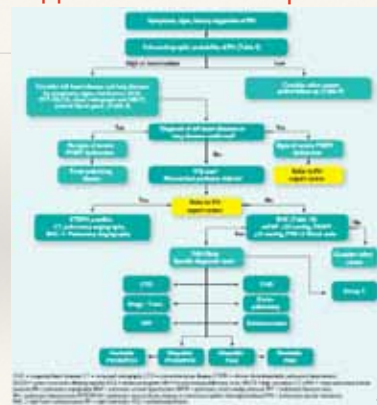
Доплерова ехография (V\*)



V\*: Систолна скорост на кръвотока през регургитираща трикуспидална клапа

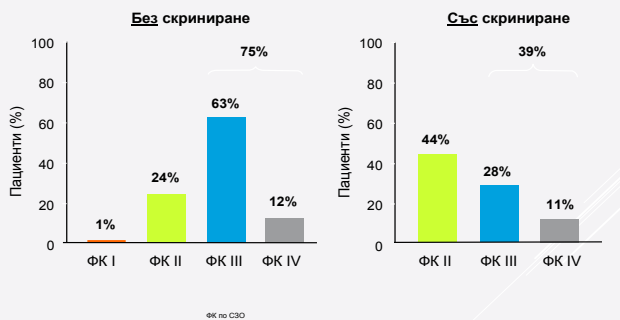
Hachulla et al. Arthritis Rheum (2005)

### Диагностичен алгоритъм



Galla N et al. European Heart Journal (2016) 37, 61-119

### Скринирането е от основно значение за ранното откриване на БАХ



Hachulla et al. Arthritis Rheum (2005), Lambert et al. Am J Respir Crit Care Med (2006)

### Препоръки на ESC при БАХ свързана със БСТ

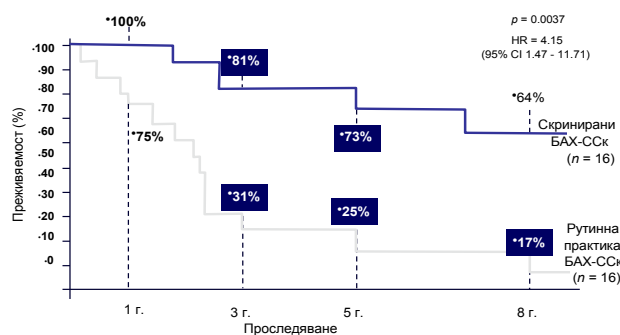
Лечението трябва да следва същият лечебен алгоритъм, както е предложено за пациенти с идиопатична БАХ, но:

Клас Препоръка	Ниво на доказа телств.
1. Ехокардиографско изследване за откриване на БХ се препоръчва при симптоматични пациенти със заболявания на склеродермата	I B
2. Ехокардиографски скрининг за откриване на БХ се препоръчва при симптоматични пациенти с всички други БСТ	I C
3. ДСК* е показана при всички случаи на съмнение за белодробна артериална хипертония, свързана с БСТ*, по-специално, ако се обмисля специфична лекарствена терапия.	I C
4. Оралната антикоагулация трябва да се разглежда на индивидуална основа.	Ila C
5. Ехокардиографски скрининг за откриване на БХ може да се обмисли при асимптоматични пациенти със заболявания на склеродермата	Ilb C

БСТ - болести на съединителната тъкан; ДСК - дясностранична сърдечна катетеризация

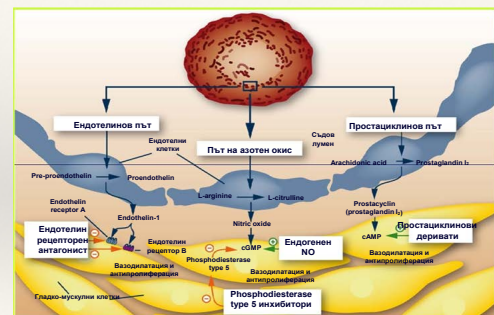
Galla N et al. Eur Heart J 2009;30:2463-537.

### Прогноза на БАХ-ССк-пациенти при "рутинната" практика и при скриниране



Humbert M, et al. Arthritis Rheum 2011; 63:3522-30.

### Целеви пътища за съвременна терапия при БАХ



Humbert NEJM (2004)



### Специфична БАХ терапия

Лекарствен клас	Примери
Калциеви антагонисти*	amlodipine, diltiazem, nifedipine
Простаноиди	beraprost**, epoprostenol, iloprost, treprostinil,
Ендотелин рецепторни антагонисти	ambrisentan, bosentan, macitentan
Инхибитори на фосфодиестераза тип-5	sildenafil, tadalafil
Разтворим guanylate cyclase-стимулатор	riociguat

\* Само малък брой пациенти ще отговорят на терапията, според резултатите от вазореактивния тест по време на десна сърдечна катеризация  
 \*\* Beraprost е регистриран само в Япония и Южна Корея

Galle N et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.

### Препоръки за скрининг за установяване на асоциирана със SSc ПАХ

- Всички пациенти със SSc трябва да бъдат скринирани за ПАХ
- Всички пациенти със SSc и със заболяване от SD-спектър с положителен неинвазивен скринингов резултат, трябва да бъдат насочени за RHC
- RHC е задължителна за диагнозата ПАХ
- Първоначално SSc скринингово изследване
  - + ФИД с DLCO
  - + Трансторакална ехокардиография (TTE)
  - + NT-Pro BNP
- DETECT алгоритъм при DLCO% <60% и заболяване с продължителност >3 години
- Честота на Неинвазивните тестове
  - + TTE веднъж годишно
  - + ФИД с DLCO веднъж годишно
  - + NT-Pro BNP при откриване на нови белези или симптоми

Khanna et al. Arthritis and Rheum 2013 Sep. 10; doi: 10.1002/art.38-172

### Препоръки за начална терапия според функционалния клас по СЗО

#### Начална терапия с одобрени за лечение на БАХ лекарства

\*Level of evidence is based on the WHO-FC of the majority of the patients in the studies  
 Approved only: by the FDA (treprostinil inhaled); in New Zealand (iloprost i.v.); in Japan and S.Korea (beraprost)

Recommendation	Evidence*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A or B	Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan; Bosentan; Epoprostenol i.v.; Iloprost inhaled; Macitentan; Riociguat; Sildenafil; Tadalafil; Treprostinil s.c., inhaled	Epoprostenol i.v.
Ila	C		Iloprost i.v./ Treprostinil i.v.	Ambrisentan; Bosentan; Iloprost inhaled, i.v./; Macitentan; Riociguat; Sildenafil; Tadalafil Treprostinil s.c., i.v., inhaled*
Iib	B		Beraprost	
	C		Initial combination therapy	Initial combination therapy

Galle N et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.



### Нови препоръки за лечение на SSc - акцент върху съдовата система

	Recommendations 2009	New recommendations
I	<b>Raynaud's phenomenon</b> dihydropyridine-type calcium antagonists intravenous iloprost (or other available intravenous prostanooids)	Dihydropyridine-type calcium antagonists intravenous iloprost PDE-5 inhibitors Fluoxetine
II	<b>Digital ulcers</b> Intravenous prostanooids (in particular iloprost) Bosentan	intravenous iloprost Bosentan PDE-5 inhibitors
III	<b>Pulmonary arterial hypertension</b> Bosentan Sitaxsentan Sildenafil Epoprostenol i.v.	Bosentan Sildenafil Epoprostenol i.v. Ambrisentan, Macitentan Tadalafil Riociguat Iloprost, Treprostinil
IV	<b>Skin and lung disease</b> Methotrexate for skin cyclophosphamide for ILD	Methotrexate for skin cyclophosphamide for ILD HSCT
V	<b>Scleroderma renal crisis</b> ACE inhibitors Steroids	ACE inhibitors Steroids
VI	<b>SSc-related GI-disease</b> PPI inhibitors Pro kinetic drugs Antibiotics	PPI inhibitors Pro kinetic drugs Antibiotics

M.M.Cecic et al. WCCSSC, Bordeaux, 15-18 Feb. 2018

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

### Резюме

- Приблизително 1 на 8 пациента със SSc развива ПАХ
- Ранното диагностициране на ПАХ имат ключова роля за забавяне на изявата на десностранна СН
- STD-асоциираната ПАХ може да се окаже резистентна на терапията - комбинирана...

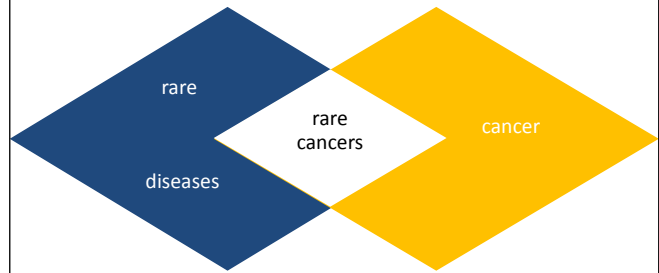
## СЕССИЯ 2

**Модератори: Проф. Жанет Груева-Попова, проф. Румен Стефанов**

- ▶ **Rare cancers in Europe: where do we stand**  
**А. Трама (Италия)**
- ▶ **Rare cancers: genetic management**  
**У. Озбек (Турция)**
- ▶ **Оценка на стойността на иновативните терапии в онкологията и хематологията**  
**Г. Искров**

# RARE CANCERS IN EUROPE: WHERE DO WE STAND TODAY?

## Analiza Trama



### Rare cancers

Incidence < 6/100,000/EU population

Gatta et al. rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. EJC 2011;47: 2493-2511 [www.rarecarenet.eu](http://www.rarecarenet.eu)

### Rare diseases

Prevalence < 50/100,000/EU population

### Which cancers are rare?



#### WHAT IS A RARE DISEASE?

A disease or disorder is defined as rare in Europe when it affects less than 1 in 2,000 citizens (Orphan Drug Regulation 141(2000)). Rare diseases may affect 28 million European Union citizens.

#### CHARACTERISTICS OF RARE DISEASES

- **Rare diseases are often chronic, progressive, degenerative, and often life threatening.**
- Rare diseases are disabling: the quality of life of patients is often compromised by the lack or loss of autonomy.
- High level of pain and suffering for the patient and his/her family.
- No existing effective cure.
- There are between 6,000 and 8,000 rare diseases.
- 75% of rare disease affect children.
- 80% of rare disease patients die before the age of 5.
- 60% of rare disease have identified genetic origin.

Other rare diseases are the result of infectious (bacterial or viral), allergic and environmental causes, or are degenerative and proliferative.

Rare diseases are characterized by a broad diversity of disorders and symptoms that vary not only from disease to disease, but also from patient to patient suffering from the same disease.

Relatively common symptoms can help understanding rare diseases, leading to misdiagnosis.

#### RARE DISEASE PATIENTS FACE COMMON PROBLEMS:

- Lack of access to correct diagnosis
- Delay in diagnosis
- Lack of quality information on the disease
- Lack of scientific knowledge of the disease
- Heavy social consequences for patients
- Lack of appropriate quality healthcare
- Inequities and difficulties in access to treatment and care

#### HOW CAN THINGS CHANGE?

- By implementing a comprehensive approach to rare diseases
- By developing appropriate public health policies
- By increasing international cooperation in scientific research
- By gaining and sharing scientific knowledge about all rare diseases not only the so-called "treasure" ones
- By developing new diagnostic and therapeutic practices
- By raising public awareness
- By facilitating the networking of patient groups to share their experience and best practices
- By supporting the most isolated patients and their parents to create new patient communities or patient groups
- By promoting comprehensive quality information to the rare disease community

#### EUROPEAN REGULATION AND POLICES IN PLACE IN FAVOUR OF RARE DISEASE PATIENTS:

- EU Regulation on Orphan Medicinal Products (1999)
- EU Regulation on Paediatric Drugs (2006)
- Programme of Community Action in the Field of Public Health (2007-2013)
- EU 7th Framework Programme for Research (2007-2013)

[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

### Epidemiology of rare cancers = collaboration of population-based cancer registries

#### European Network of Cancer Registries

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE Surveillance, Epidemiology, and End Results Program



Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25.676 787 patients from 273 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)



### Rationale



#### Frequency

- Rare cancers are those cancers that present specific problem in clinical decision making, health care organization and clinical research because of their low frequency

#### Incidence

- Incidence better indicator for rare cancers
- Prevalence better indicator for non neoplastic rare diseases
- Therapy may hopefully impact of the choice of best indicator
- Awareness of regulatory issues on orphan drugs



### RARECAREnet

94 cancer registries (89 in RARECARE)

24 Countries (19 in RARECARE)

- Bulgaria
  - Czech Republic
  - Estonia
  - Latvia
  - Lithuania
  - Croatia
- Eastern Europe ↑



Coverage: 46% of the population of the European Union (excluding Norway, Switzerland and Iceland)

EUROCORE5 adult database

Online analyses tool [www.rarecarenet.eu](http://www.rarecarenet.eu)

## List of rare cancers



Not a new classification  
Based on ICD-O3 topography and morphology  
Hierarchical structure

## Rare cancers in US

### The Burden of Rare Cancers in the United States

Carol E. DeWald, MPH<sup>1</sup>, Jan L. Kuczek, MS<sup>2</sup>, Abraham Jemal, DVM, PhD<sup>3</sup>

**Abstract:** There are limited published data on the burden of rare cancers in the United States. By using data from the North American Association of Central Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, the authors provide information on incidence rates, stage at diagnosis, and survival for more than 200 rare cancers defined as all histologies of breast that occur per 100,000 individuals per year in the United States. Overall, approximately 20% of patients with cancer in the United States are diagnosed with a rare cancer. Rare cancers make up a large proportion of cancers diagnosed in Hispanic (24%) and Asian/Pacific Islander (20%) patients compared with non-Hispanic White (19%) and non-Hispanic African (19%). More than half (60%) of patients receiving a primary and subsequent peritoneal cancer diagnosis were less than 20% of cancers diagnosed in patients aged 65 years and older. Among solid tumors, 50% of rare cancers are diagnosed at regional or distant stages compared with 40% of common cancers. In part because of this stage distribution, 5-year relative survival is poorer for patients with a rare cancer compared with those diagnosed with a common cancer: having 5-year relative survival (59% vs 75%) and median (10% vs 24%). However, 5-year relative survival is substantially higher for patients not additionally diagnosed with a rare cancer in the same site for adults 18-64 for ages 65-79. Continued efforts are needed to develop interventions for prevention, early detection, and treatment to reduce the burden of rare cancers. Such discoveries can often advance knowledge for all cancers. *Key Words:* epidemiology, incidence rates, rare cancers, survival

## The three-tier structure of the rare cancers list

Tier	Tumor	ICD-O-3 Topography code	ICD-O-3 Morphology code
1	EPITHELIAL TUMORS OF NASAL CAVITY AND SINUSES	C30.0, C31	8000-8001, 8003-8004, 8010, 8011, 8012, 8020-8022, 8030-8031, 8032, 8033-8034, 8046, 8050-8076, 8078, 8080-8084, 8120-8121, 8122, 8123, 8180
2	Squamous cell carcinoma		8130, 8032, 8084, 8123
3	S		
3	V		
3	S		
3	P		
3	Adenosquamous carcinoma	C30.0, C31	8080
3	Squamous cell carcinoma, adenoid	C30.0, C31	8075
3	Basaloid squamous cell carcinoma	C30.0, C31	8083
2	Lymphoepithelial carcinoma of nasal cavity and sinuses	C30.0, C31	8082
2	Undifferentiated carcinoma of nasal cavity and sinuses	C30.0, C31	8020-8022
2	Intestinal type adenocarcinoma of nasal cavity and sinuses	C30.0, C31	8144, 8140

198 rare cancers

## Rare cancers in Japan

Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) 1993–2007 research data file, based on the September 2011 data submitted by 33 population-based cancer registries

Entity of tumor	Incidence rate per 100,000 in Japan	Incidence rate per 100,000 in ECJ27
<b>Common in Japan and Rare in ECJ27</b>		
Squamous cell carcinoma with variants of nasopharynx	10.58	1.80
Epithelioid carcinoma of liver and IIS	21.86	3.09
Adenocarcinoma with variants of gallbladder and IIS	7.5	2.62
Carcinoma of thyroid gland	8.10	3.05
<b>Rare in Japan and Common in ECJ27</b>		
Invasive lobular carcinoma of breast	1.05	7.18
Adenocarcinoma with variants of corpus uteri	4.08	9.51
Malignant skin melanoma	0.13	12.41
Basal cell carcinoma of skin	3.14	32.05
Squamous cell carcinoma with variants of skin	2.87	16.39

## Families rare cancers

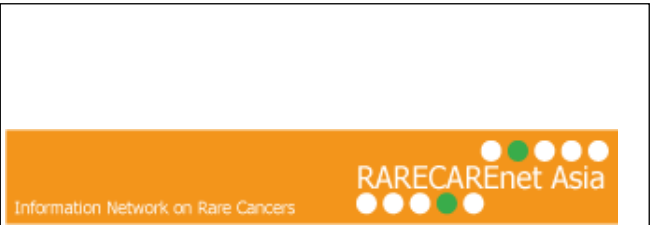
12 families of rare cancers

1. Pediatric cancers
2. Haematologic rare neoplasms
3. Sarcomas
4. Rare thoracic cancers
5. Neuroendocrine tumours
6. Head & neck cancers
7. Central nervous system tumours
8. Rare female genital cancers
9. Rare urological and male genital tumours
10. Endocrine gland tumours
11. Digestive rare cancers
12. Rare skin cancers & non-cutaneous melanoma



24% of all new cancers in Europe

600,000 new rare cancer patients



Collaborative study on rare cancers

## Rare cancers

Clinical decision making  
 Uncertainty higher

Health care organisation  
 Expertise less available

Clinical research  
 Clinical studies more difficult

## Medical & Patient education



# Clinical networking

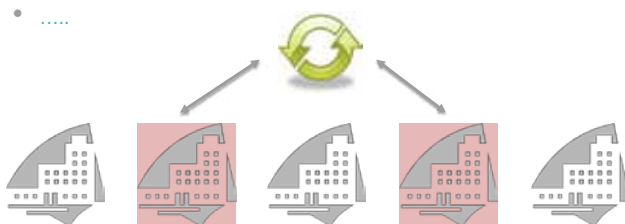
## Research support

- observational research / registries
- virtual biobanking
- clinical trials
- .....



## Teleconsulting

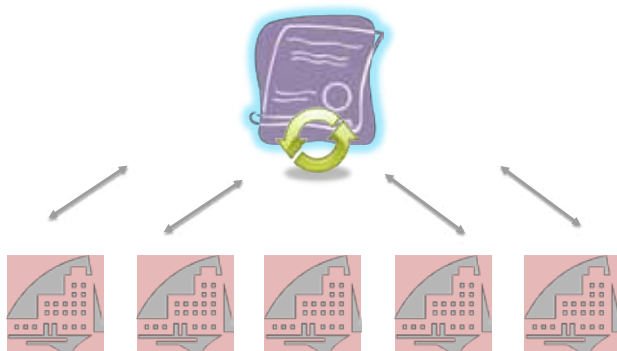
- pathologic diagnosis
- multidisciplinary strategic clinical decision
- continuous case sharing
- .....



## From the center of expertise...



## Quality of care



...to the reference network





17.  
 Call for increased integration of local, national and European centres of expertise into **European reference networks**, based on specific criteria as set out in the Commission's proposed Directive on the application of patients' rights in cross-border healthcare, in order to provide the necessary sound organisational structures for more efficient clinical research and early transfer of research data into clinical practice, thus improving the clinical management of rare cancers.





- promote good quality and safe care to patients by fostering proper diagnosis, treatment, follow-up and management of patients across the Network
- empower and **involve patients**
- offer and promote multi-disciplinary advice for complex cases
- develop and implement **clinical guidelines** and cross-border patient pathways
- exchange, gather and **disseminate knowledge**, evidence and expertise within and outside the Network
- promote collaborative **research** within the Network
- reinforce research and **epidemiological surveillance**, through setting up of shared registries
- exchange and disseminate knowledge and best practices, in particular by supporting **national centres and networks**




## Deliverables...





**JOINT ACTION ON RARE CANCERS**




## Objectives

With regard to rare cancers in the EU, to improve:

1. Epidemiological surveillance
2. Quality of care through ERNs
3. Clinical practice guidelines
4. Innovation
5. Medical and Patient education
6. Health policy measures
7. Patient empowerment




- 18 MSs
- 34 ass. partners



## Collaborating partners

- European Cancer Patients Coalition (ECPC)
- University College of London-Institute of Child Health (UCL-ICH)
- European School of Oncology (ESO)
- European Medicine Agency (EMA)
- European Network of Cancer Registry (ENCR)
- Joint Research Centre (JRC)
- Belgian Cancer Registry (BCR)
- Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Istituto Superiore di Sanità (ISS - Rare Best Practice)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- Anticancerfund
- Association of European Cancer Leagues (ECL)
- European Society of Surgical Oncology (ESSO)
- Childhood Cancer International (CCI-Europe)
- St. Anna Children's Cancer Research Institute' (CCRI)
- Rare Cancer Europe (RCE)
- EFPIA-EuropaBio
- University of Milan
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe, GICT-Cáncer IIS La Fe, (GICT)





- promote good quality and safe care to patients by fostering proper diagnosis, treatment, follow-up and management of patients across the Network
- empower and **involve patients**
- offer and promote multi-disciplinary advice for complex cases
- develop and implement **clinical guidelines** and cross-border patient pathways
- exchange, gather and **disseminate knowledge**, evidence and expertise within and outside the Network
- promote collaborative **research** within the Network
- reinforce research and **epidemiological surveillance**, through setting up of shared registries
- exchange and disseminate knowledge and best practices, in particular by supporting **national centres and networks**

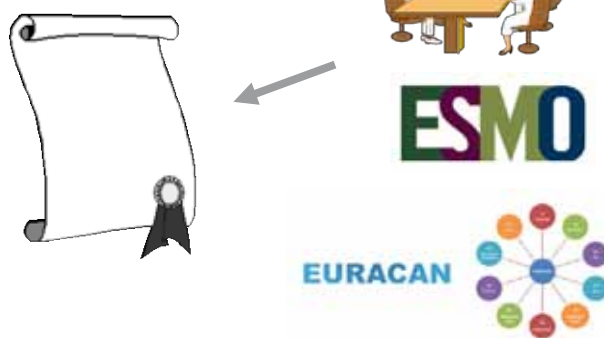
**JARC** Clinical practice guidelines  
JOINT ACTION ON RARE CANCERS



**JARC** Medical education  
JOINT ACTION ON RARE CANCERS

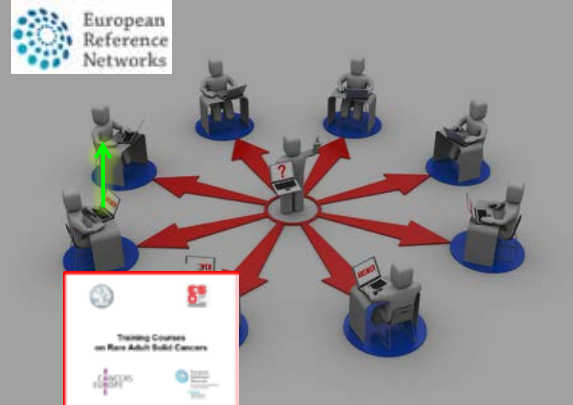




**ESMO**




**EURACAN**

**European Reference Networks**

**ESMO** CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Soft tissue and visceral sarcomas, ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



1. Pediatric cancers
2. Haematologic rare neoplasms
3. Sarcomas
4. Rare thoracic cancers
5. Neuroendocrine tumours
6. Head & neck cancers
7. Central nervous system tumours
8. Rare female genital cancers
9. Rare urological and male genital tumours
10. Endocrine gland tumours
11. Digestive rare cancers
12. Rare skin cancers & non-cutaneous melanoma

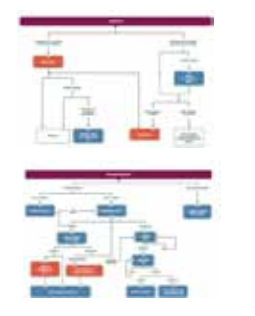


Collaboration with UEMS (European Union of Medical Specialists) to define:

- a "European examination" on Clinical Oncology of Rare Adult Solid Cancers
- a curriculum ("European Training Requirements") on Clinical Oncology of Rare Adult Solid Cancers

**ESMO** CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

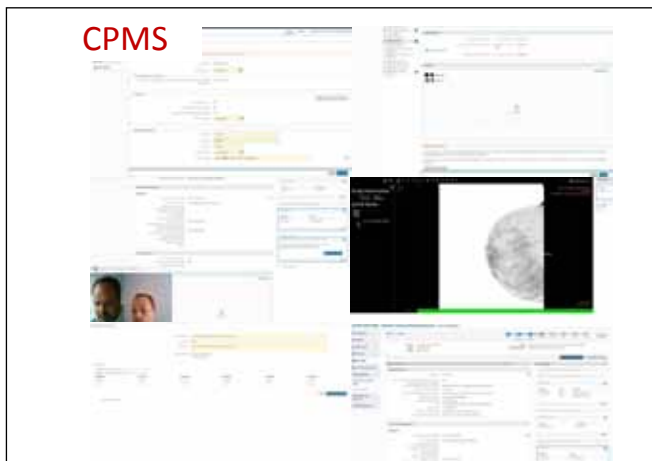
Gastrointestinal stromal tumours, ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



**JARC** Clinical registries & Biobanking  
JOINT ACTION ON RARE CANCERS

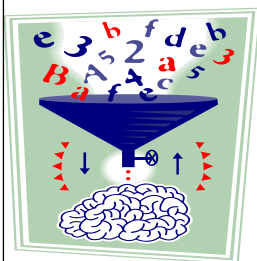






London, April 16<sup>th</sup> 2018

### «Big data» & knowledge generation...



- Methodological implications (vs clinical trials!)
- Technological windows of opportunity
- Added values for rare cancers



### Main strategic items...

- The role & the motivation of Member States
- The placing of adult solid rare cancers in undergraduate & postgraduate medical education
- CPMS...
- ...and how it could give rise to solutions for research
- Artificial Intelligence & methodology of research in rare cancers

### Networking



[lucia.buratti@istitutotorumi.mi.it](mailto:lucia.buratti@istitutotorumi.mi.it)  
[paolo.casali@istitutotorumi.mi.it](mailto:paolo.casali@istitutotorumi.mi.it)  
[annamaria.frezza@istitutotorumi.mi.it](mailto:annamaria.frezza@istitutotorumi.mi.it)  
[gemma.gatta@istitutotorumi.mi.it](mailto:gemma.gatta@istitutotorumi.mi.it)  
[lisa.licitra@istitutotorumi.mi.it](mailto:lisa.licitra@istitutotorumi.mi.it)  
[annalisa.trama@istitutotorumi.mi.it](mailto:annalisa.trama@istitutotorumi.mi.it)

# RARE AND HEREDITARY CANCERS – GENETIC MANAGEMENT

Uğur ÖzbeK

School Of Medicine

Faculty member Koray Özduman, M.D., Prof. was awarded the Brainlab Award by the American Association of Neurological Surgeons (AANS)

School of Medicine

ANNOUNCEMENTS NEWS

ACIBADEM MERKEZİ AĞI AĞILARIN ÜNİVERSİTESİ

ACIBADEM

CASE DEHAM ASEGEM UZEM ASUMA SPM INCUBATION BIODESIGN RARE

Education and Research Hospitals

Acibadem University Atakent Hospital

Acibadem University Maslak Hospital

Undergraduate Programs

Acibadem University

Physiotherapy and Rehabilitation Training Health Care Management Medicine and Dentistry

Institute Of Health Sciences

Acibadem University

ANNOUNCEMENTS NEWS

Undergraduate Programs

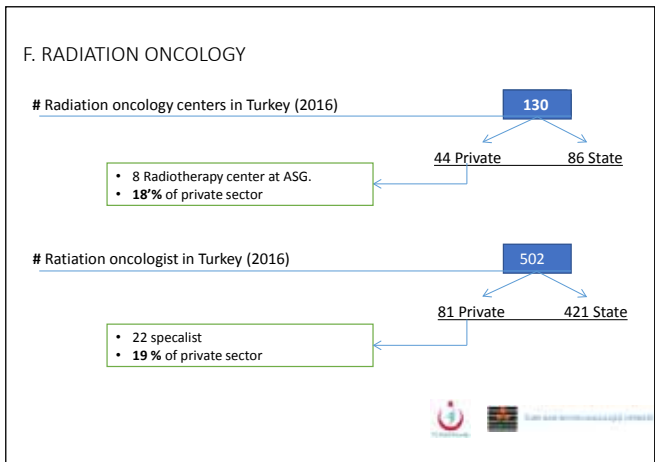
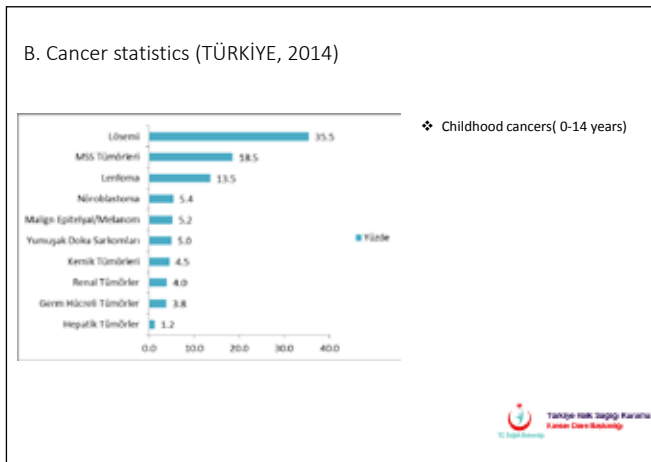
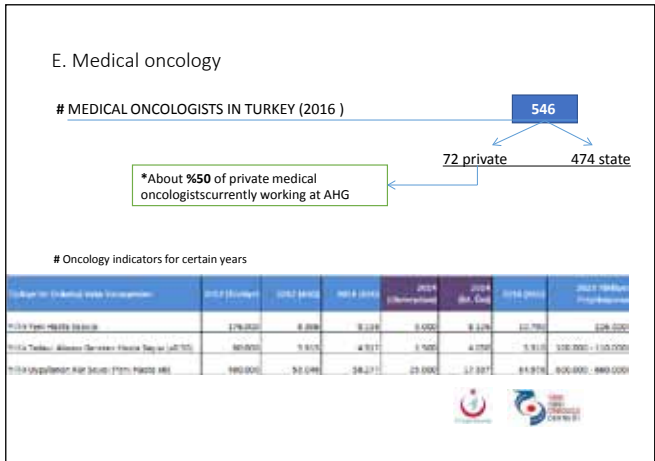
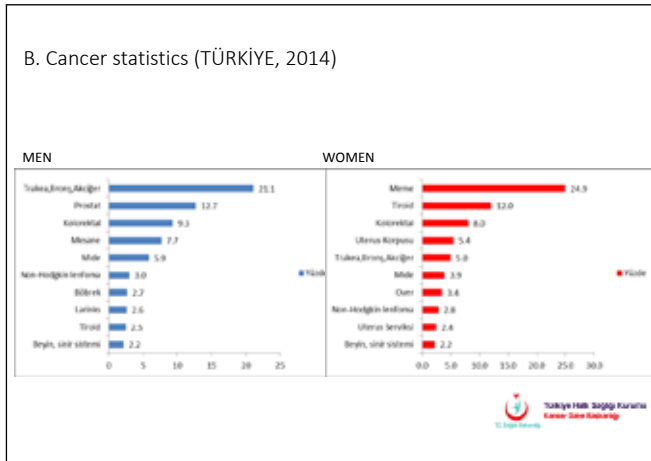
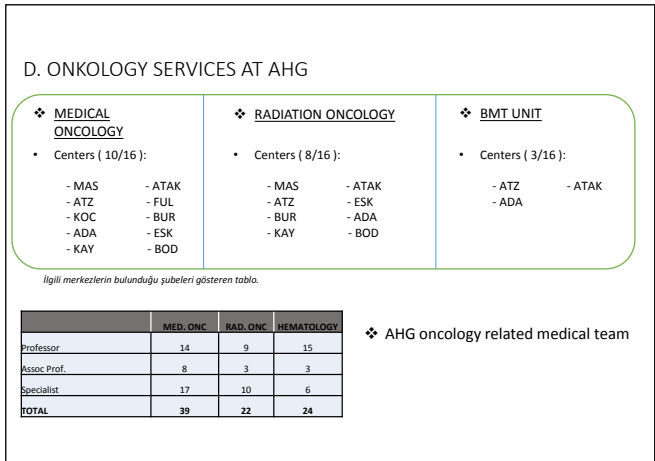
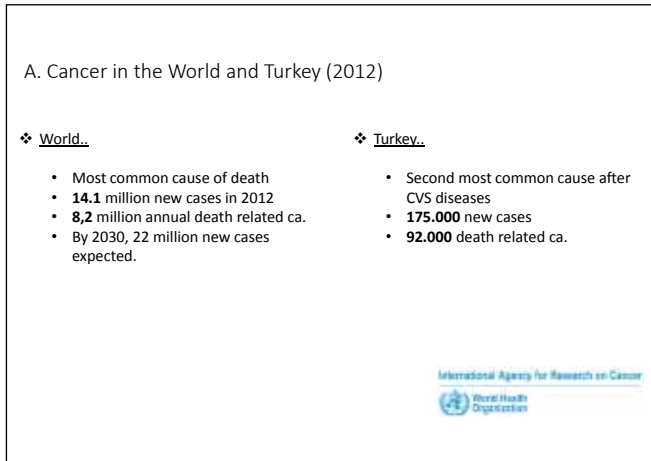
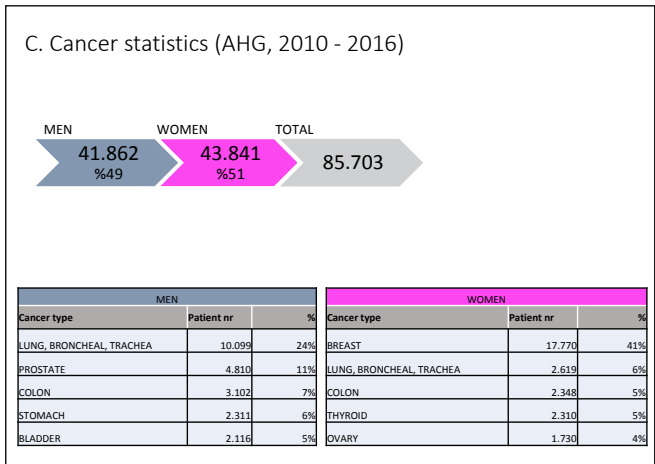
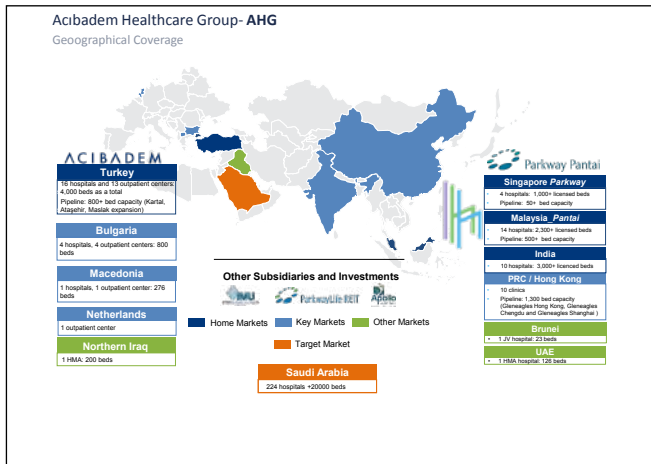
Acibadem University

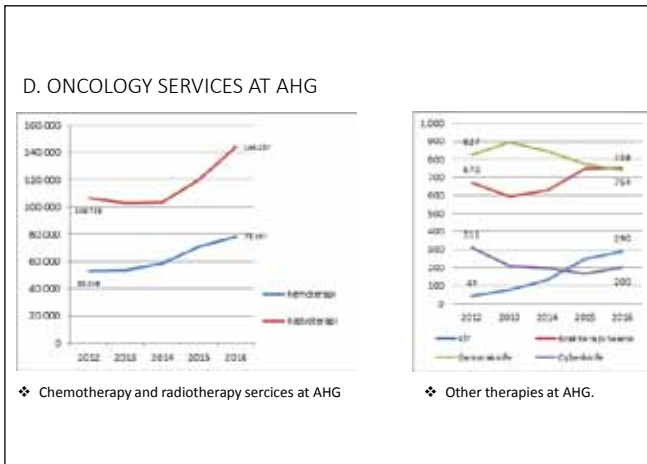
Molecular Biology and Genetics Psychology Training

Programs

Acibadem University

- Finance, Medicine and Clinic
- Nutrition and Dietetics
- Bioethics
- Biochemistry and Molecular Biology
- Physiology
- Pharmaceutical Industry Management
- Occupational Health and Safety
- Blood Banking and Transfusion Medicine
- Medical Biotechnology
- Health Physics
- Health Care Management
- Training
  - Emergency Nursing
  - Surgical Nursing
  - Internal Diseases Nursing
  - Intensive and Critical Care Nursing
- Biotechnology and Biopharmaceutics





- Laboratory Services in the fields of
  - Clinical Chemistry, Endocrinology, Serology
  - Hematology, Flow Cytometry, Coagulation,
  - Immunoassays, Immunoblotting, HLA Typing,
  - Immunofluorescence Testing,
  - Microbiology,
  - Molecular Microbiology
  - Blood Banking, Blood Products
  - R&D
    - HPLC, LC/MSMS, GC-MS, GC-FID
    - ICP-MS, AAS, MALDI-TOF, Q-TOF,
    - FTIR applications

- Clinical Laboratory providing laboratory services to Acibadem Healthcare Group Hospitals and out-patient clinics.
- July 2002 – Services started

### Operational Working Model

- Strong courier service between locations and referral lab
- All samples are barcoded at the moment of collection
- Location labs working basic chemistry and stat tests
- All patient demographics and test order lists transferred via LIS.
- All test reports send electronically

BG: Tokuda Hospital  
 BG: City Clinic  
 MK: Acibadem Sistina  
 Liason office

### The 1<sup>st</sup> ISO 15189 accredited clinical lab in Turkey

1st cycle: 2004-2008 (By DACH, Germany)

2nd cycle: 2009-2013 (By TURKAK, Turkey)

3rd cycle: 2014-2018 (Flexible accreditation)


## Cancer is a disease of the genes

- Acibadem Labmed Clinical Laboratory is the 1st lab in Turkey to introduce «quality» and «accreditation» concept in clinical laboratories.
- Medical Team (45 physicians)
- Counselling center for critical analysis
- >450 technical staff
- Turkey's the biggest laboratory chain
- Laboratory services for National and International healthcare providers
- Over 200 clients over Turkey
- Supplies high volume contract services for some Turkish MoH institutions

### Cancer develops throughout the years

Organ	Initiated (Normal to Mutation)	Premalignant (Mutation to Invasive Ca)
Breast	14-18 yrs	6-10 yrs
Cervix	9-13 yrs	10-20 yrs
Colon	5-20 yrs	5-15 yrs
Prostate	20 yrs	3-15 yrs
Lung	? yrs	Many yrs

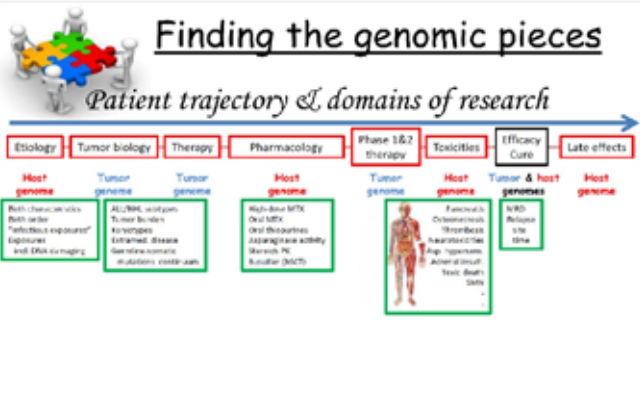
### Who Is at High Risk for Hereditary Cancer?



Hereditary cancers account for only a small proportion of all cancer

### Finding the genomic pieces

Patient trajectory & domains of research



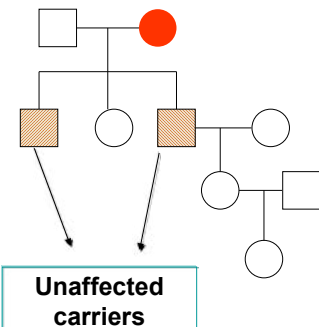
**Etiology**   **Tumor biology**   **Therapy**   **Pharmacology**   **Phase 1&2 therapy**   **Toxicities**   **Efficacy Cure**   **Late effects**

**Host genome**   **Tumor genomes**   **Tumor genome**   **Host genome**   **Tumor genome**   **Host genome**   **Tumor & host genomes**   **Host genome**

What is actually inherited is not the disease, but the PREDISPOSITION

↓

No further genetic changes in a somatic cell = NO CANCER



Unaffected carriers

Genetic predisposition is the major known cause of childhood cancer.

### Dominantly Inherited Cancer Syndromes

Syndrome	Associated gene
Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2
Breast and Ovarian Cancer	BRCA1, BRCA2
Familial Adenomatous Polyposis (FAP)	APC
Li Fraumeni	P53
Familial Retinoblastoma	RB1

...and many other

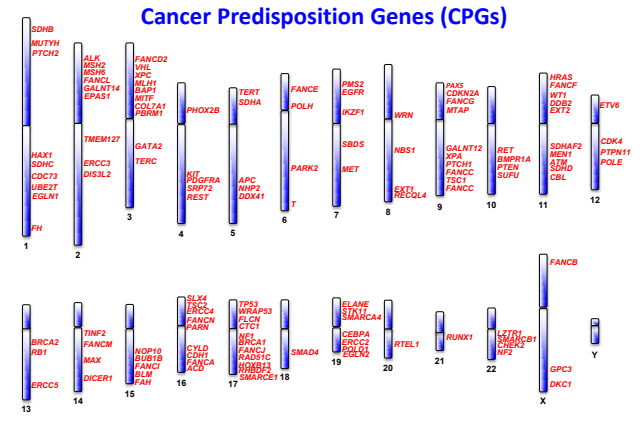
### cancer predisposition syndromes

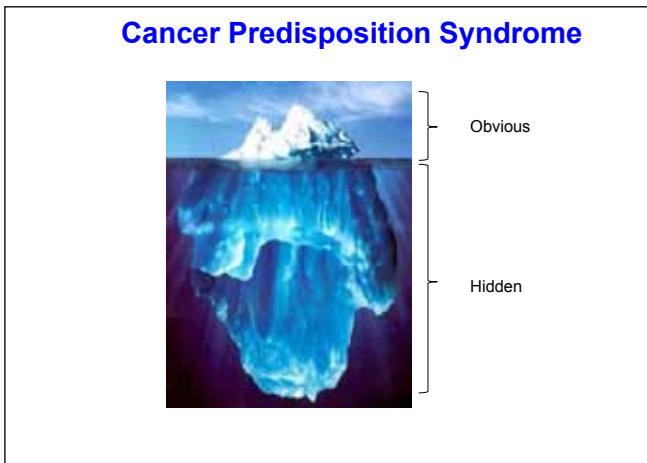
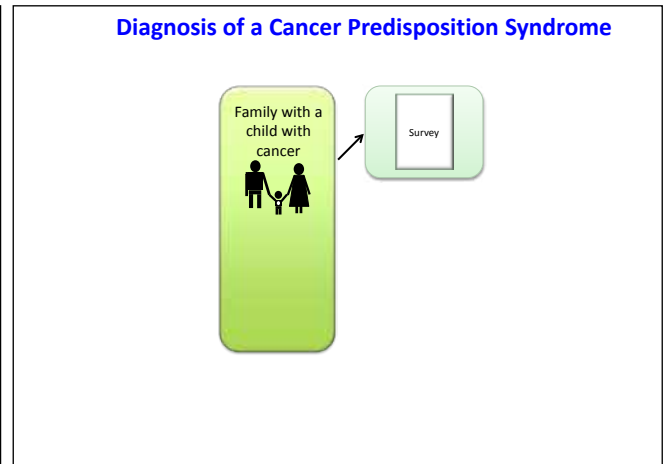
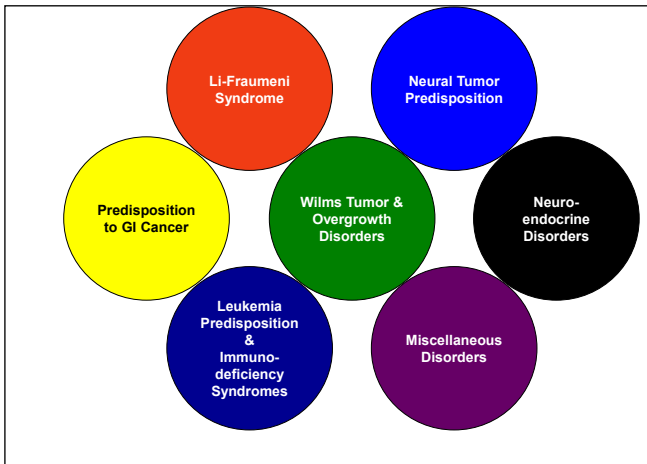
- Heritable predisposition is an important cause of cancer in children and adolescents.
- Although a large number of cancer predisposition genes and their associated syndromes and malignancies have already been described, there are more pediatric cancer patients in whom heritable cancer predisposition syndromes have yet to be recognized.
- the current knowledge of cancer predisposition syndromes in pediatric oncology and provides essential information on clinical situations in which a childhood cancer predisposition syndrome should be suspected.

### Recessively Inherited Cancer Syndromes

Syndrome	Associated gene
Ataxia Telangiectasia	ATM
Bloom Syndrome	BLM
Xeroderma Pigmentosum	XPB, XPD, XPA
Fanconi Anemia	FACC, FACA

### Cancer Predisposition Genes (CPGs)





**Childhood cancer: Indications for genetic counselling\***  
\* Adapted from: *Journal of Medical Genetics* 2014; 51: 100-107

For most gene carriers a better, more precise, may benefit from genetic counselling

1. Family history of germline pathogenic variants
2. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour
3. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour
4. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour

**One of the following conditions was diagnosed:**

- 1. Down syndrome
- 2. Klinefelter syndrome
- 3. Turner syndrome
- 4. Cri-du chat syndrome
- 5. Edwards syndrome
- 6. Patau syndrome
- 7. Trisomy 18
- 8. Trisomy 13
- 9. Trisomy 21
- 10. Trisomy 16
- 11. Trisomy 12
- 12. Trisomy 9
- 13. Trisomy 8
- 14. Trisomy 7
- 15. Trisomy 6
- 16. Trisomy 5
- 17. Trisomy 4
- 18. Trisomy 3
- 19. Trisomy 2
- 20. Trisomy 1
- 21. Tetrasomy 21
- 22. Tetrasomy 12
- 23. Tetrasomy 10
- 24. Tetrasomy 9
- 25. Tetrasomy 8
- 26. Tetrasomy 7
- 27. Tetrasomy 6
- 28. Tetrasomy 5
- 29. Tetrasomy 4
- 30. Tetrasomy 3
- 31. Tetrasomy 2
- 32. Tetrasomy 1
- 33. Pentasomy 21
- 34. Pentasomy 12
- 35. Pentasomy 10
- 36. Pentasomy 9
- 37. Pentasomy 8
- 38. Pentasomy 7
- 39. Pentasomy 6
- 40. Pentasomy 5
- 41. Pentasomy 4
- 42. Pentasomy 3
- 43. Pentasomy 2
- 44. Pentasomy 1
- 45. Hexasomy 21
- 46. Hexasomy 12
- 47. Hexasomy 10
- 48. Hexasomy 9
- 49. Hexasomy 8
- 50. Hexasomy 7
- 51. Hexasomy 6
- 52. Hexasomy 5
- 53. Hexasomy 4
- 54. Hexasomy 3
- 55. Hexasomy 2
- 56. Hexasomy 1
- 57. Heptasomy 21
- 58. Heptasomy 12
- 59. Heptasomy 10
- 60. Heptasomy 9
- 61. Heptasomy 8
- 62. Heptasomy 7
- 63. Heptasomy 6
- 64. Heptasomy 5
- 65. Heptasomy 4
- 66. Heptasomy 3
- 67. Heptasomy 2
- 68. Heptasomy 1
- 69. Octasomy 21
- 70. Octasomy 12
- 71. Octasomy 10
- 72. Octasomy 9
- 73. Octasomy 8
- 74. Octasomy 7
- 75. Octasomy 6
- 76. Octasomy 5
- 77. Octasomy 4
- 78. Octasomy 3
- 79. Octasomy 2
- 80. Octasomy 1
- 81. Ninesomy 21
- 82. Ninesomy 12
- 83. Ninesomy 10
- 84. Ninesomy 9
- 85. Ninesomy 8
- 86. Ninesomy 7
- 87. Ninesomy 6
- 88. Ninesomy 5
- 89. Ninesomy 4
- 90. Ninesomy 3
- 91. Ninesomy 2
- 92. Ninesomy 1
- 93. Tensomy 21
- 94. Tensomy 12
- 95. Tensomy 10
- 96. Tensomy 9
- 97. Tensomy 8
- 98. Tensomy 7
- 99. Tensomy 6
- 100. Tensomy 5
- 101. Tensomy 4
- 102. Tensomy 3
- 103. Tensomy 2
- 104. Tensomy 1

1. Genetic tests are available which suggest a germline pathogenic variant

2. A child with 21 trisomy (Down syndrome) (maternal, paternal, or unknown)

3. A child with cancer and congenital or other anomalies

**Key:**

- 1. Down syndrome
- 2. Klinefelter syndrome
- 3. Turner syndrome
- 4. Cri-du chat syndrome
- 5. Edwards syndrome
- 6. Patau syndrome
- 7. Trisomy 18
- 8. Trisomy 13
- 9. Trisomy 21
- 10. Trisomy 16
- 11. Trisomy 12
- 12. Trisomy 9
- 13. Trisomy 8
- 14. Trisomy 7
- 15. Trisomy 6
- 16. Trisomy 5
- 17. Trisomy 4
- 18. Trisomy 3
- 19. Trisomy 2
- 20. Trisomy 1
- 21. Tetrasomy 21
- 22. Tetrasomy 12
- 23. Tetrasomy 10
- 24. Tetrasomy 9
- 25. Tetrasomy 8
- 26. Tetrasomy 7
- 27. Tetrasomy 6
- 28. Tetrasomy 5
- 29. Tetrasomy 4
- 30. Tetrasomy 3
- 31. Tetrasomy 2
- 32. Tetrasomy 1
- 33. Pentasomy 21
- 34. Pentasomy 12
- 35. Pentasomy 10
- 36. Pentasomy 9
- 37. Pentasomy 8
- 38. Pentasomy 7
- 39. Pentasomy 6
- 40. Pentasomy 5
- 41. Pentasomy 4
- 42. Pentasomy 3
- 43. Pentasomy 2
- 44. Pentasomy 1
- 45. Hexasomy 21
- 46. Hexasomy 12
- 47. Hexasomy 10
- 48. Hexasomy 9
- 49. Hexasomy 8
- 50. Hexasomy 7
- 51. Hexasomy 6
- 52. Hexasomy 5
- 53. Hexasomy 4
- 54. Hexasomy 3
- 55. Hexasomy 2
- 56. Hexasomy 1
- 57. Heptasomy 21
- 58. Heptasomy 12
- 59. Heptasomy 10
- 60. Heptasomy 9
- 61. Heptasomy 8
- 62. Heptasomy 7
- 63. Heptasomy 6
- 64. Heptasomy 5
- 65. Heptasomy 4
- 66. Heptasomy 3
- 67. Heptasomy 2
- 68. Heptasomy 1
- 69. Octasomy 21
- 70. Octasomy 12
- 71. Octasomy 10
- 72. Octasomy 9
- 73. Octasomy 8
- 74. Octasomy 7
- 75. Octasomy 6
- 76. Octasomy 5
- 77. Octasomy 4
- 78. Octasomy 3
- 79. Octasomy 2
- 80. Octasomy 1
- 81. Ninesomy 21
- 82. Ninesomy 12
- 83. Ninesomy 10
- 84. Ninesomy 9
- 85. Ninesomy 8
- 86. Ninesomy 7
- 87. Ninesomy 6
- 88. Ninesomy 5
- 89. Ninesomy 4
- 90. Ninesomy 3
- 91. Ninesomy 2
- 92. Ninesomy 1
- 93. Tensomy 21
- 94. Tensomy 12
- 95. Tensomy 10
- 96. Tensomy 9
- 97. Tensomy 8
- 98. Tensomy 7
- 99. Tensomy 6
- 100. Tensomy 5
- 101. Tensomy 4
- 102. Tensomy 3
- 103. Tensomy 2
- 104. Tensomy 1

1. The patient suffers from congenital anomaly of cancer therapy

<b>Leukemia</b> Risk +++	TP53 Transcription factor-defects Robt(15;21)c, r(21)c Down syndrome CMMRD, IBMF5, DNA-repair defects	Rasopathies	Weaver Sotos
<b>Age</b>	Down, Rasopathies, PAX5, TP53, IBMF5 / DNA-repair defects, DDAX1 Other transcription factor-defects		
<b>ALL</b>	PAX5, IKZF1, rob(15;21)c, r(21)c		
<b>AML</b>	CEBPA		
<b>Both</b>	Down, TP53, ETV6, RUNX1, CMMRD, IBMF5, DNA-repair defects, Rasopathies, Sotos, Weaver		
<b>MDS</b>	TP53, RUNX1, CMMRD, FA, DC, SAMD9, SAM9L, Trisomy 8		
<b>MPN</b>	Down, CBL, KRAS, PTPN11, NF1		
<b>(N)-HL</b>	A-T, BS, NBS, CMMRD, other primary immunodeficiency syndromes		
<b>Cancer Spectrum</b>	TP53, CMMRD, IBMF5, DNA-repair defects, Rasopathies, Transcription factors defects, Down, rob(15;21)c		
<b>Physical Anomalies</b>	Down, IBMF5 / DNA-repair defects, Rasopathies, Weaver Sotos, CMMRD		
<b>MCV ↑</b>	ETV6, IBMF5		
<b>PLT ↓</b>	RUNX1, ETV6, IBMF5		
<b>ANC ↓</b>	SDS, CN, IBMF5		
<b>Immuno-Deficiency</b>	GATA2, IBMF5, DNA-repair defects, CMMRD		
<b>Somatic Signature</b>	ETV6: Hyperdiploidy (ALL); GATA2: ASXL1 (CMML), -7; FA: EVI1, -7; RUNX1: PAX5: 9p loss; CEBPA: Mutation of second allele; RUNX1: Mutation of second allele & other somatic mutations; NF1: LoH; CBL: LoH; CMMRD: Hypermutation; Down: GATA1, rob(15;21)c; iAMP(21); TP53: Low hypodiploidy (ALL); SBD5: Isochromosome 7; Noonan: Hyperdiploidy (ALL); A-T: t(7;14) even in absence of leukemia; SAMD9/SAMD9L: -7 with loss of mutant SAMD9/SAMD9L		

**Childhood cancer: Indications for genetic counselling\***  
\* Adapted from: *Journal of Medical Genetics* 2014; 51: 100-107

For most gene carriers a better, more precise, may benefit from genetic counselling

1. Family history of germline pathogenic variants
2. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour
3. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour
4. Unexplained occurrence of multiple neoplasms before age 10 years, including brain tumour

**One of the following conditions was diagnosed:**

- 1. Down syndrome
- 2. Klinefelter syndrome
- 3. Turner syndrome
- 4. Cri-du chat syndrome
- 5. Edwards syndrome
- 6. Patau syndrome
- 7. Trisomy 18
- 8. Trisomy 13
- 9. Trisomy 21
- 10. Trisomy 16
- 11. Trisomy 12
- 12. Trisomy 9
- 13. Trisomy 8
- 14. Trisomy 7
- 15. Trisomy 6
- 16. Trisomy 5
- 17. Trisomy 4
- 18. Trisomy 3
- 19. Trisomy 2
- 20. Trisomy 1
- 21. Tetrasomy 21
- 22. Tetrasomy 12
- 23. Tetrasomy 10
- 24. Tetrasomy 9
- 25. Tetrasomy 8
- 26. Tetrasomy 7
- 27. Tetrasomy 6
- 28. Tetrasomy 5
- 29. Tetrasomy 4
- 30. Tetrasomy 3
- 31. Tetrasomy 2
- 32. Tetrasomy 1
- 33. Pentasomy 21
- 34. Pentasomy 12
- 35. Pentasomy 10
- 36. Pentasomy 9
- 37. Pentasomy 8
- 38. Pentasomy 7
- 39. Pentasomy 6
- 40. Pentasomy 5
- 41. Pentasomy 4
- 42. Pentasomy 3
- 43. Pentasomy 2
- 44. Pentasomy 1
- 45. Hexasomy 21
- 46. Hexasomy 12
- 47. Hexasomy 10
- 48. Hexasomy 9
- 49. Hexasomy 8
- 50. Hexasomy 7
- 51. Hexasomy 6
- 52. Hexasomy 5
- 53. Hexasomy 4
- 54. Hexasomy 3
- 55. Hexasomy 2
- 56. Hexasomy 1
- 57. Heptasomy 21
- 58. Heptasomy 12
- 59. Heptasomy 10
- 60. Heptasomy 9
- 61. Heptasomy 8
- 62. Heptasomy 7
- 63. Heptasomy 6
- 64. Heptasomy 5
- 65. Heptasomy 4
- 66. Heptasomy 3
- 67. Heptasomy 2
- 68. Heptasomy 1
- 69. Octasomy 21
- 70. Octasomy 12
- 71. Octasomy 10
- 72. Octasomy 9
- 73. Octasomy 8
- 74. Octasomy 7
- 75. Octasomy 6
- 76. Octasomy 5
- 77. Octasomy 4
- 78. Octasomy 3
- 79. Octasomy 2
- 80. Octasomy 1
- 81. Ninesomy 21
- 82. Ninesomy 12
- 83. Ninesomy 10
- 84. Ninesomy 9
- 85. Ninesomy 8
- 86. Ninesomy 7
- 87. Ninesomy 6
- 88. Ninesomy 5
- 89. Ninesomy 4
- 90. Ninesomy 3
- 91. Ninesomy 2
- 92. Ninesomy 1
- 93. Tensomy 21
- 94. Tensomy 12
- 95. Tensomy 10
- 96. Tensomy 9
- 97. Tensomy 8
- 98. Tensomy 7
- 99. Tensomy 6
- 100. Tensomy 5
- 101. Tensomy 4
- 102. Tensomy 3
- 103. Tensomy 2
- 104. Tensomy 1

1. Genetic tests are available which suggest a germline pathogenic variant

2. A child with 21 trisomy (Down syndrome) (maternal, paternal, or unknown)

3. A child with cancer and congenital or other anomalies

**Key:**

- 1. Down syndrome
- 2. Klinefelter syndrome
- 3. Turner syndrome
- 4. Cri-du chat syndrome
- 5. Edwards syndrome
- 6. Patau syndrome
- 7. Trisomy 18
- 8. Trisomy 13
- 9. Trisomy 21
- 10. Trisomy 16
- 11. Trisomy 12
- 12. Trisomy 9
- 13. Trisomy 8
- 14. Trisomy 7
- 15. Trisomy 6
- 16. Trisomy 5
- 17. Trisomy 4
- 18. Trisomy 3
- 19. Trisomy 2
- 20. Trisomy 1
- 21. Tetrasomy 21
- 22. Tetrasomy 12
- 23. Tetrasomy 10
- 24. Tetrasomy 9
- 25. Tetrasomy 8
- 26. Tetrasomy 7
- 27. Tetrasomy 6
- 28. Tetrasomy 5
- 29. Tetrasomy 4
- 30. Tetrasomy 3
- 31. Tetrasomy 2
- 32. Tetrasomy 1
- 33. Pentasomy 21
- 34. Pentasomy 12
- 35. Pentasomy 10
- 36. Pentasomy 9
- 37. Pentasomy 8
- 38. Pentasomy 7
- 39. Pentasomy 6
- 40. Pentasomy 5
- 41. Pentasomy 4
- 42. Pentasomy 3
- 43. Pentasomy 2
- 44. Pentasomy 1
- 45. Hexasomy 21
- 46. Hexasomy 12
- 47. Hexasomy 10
- 48. Hexasomy 9
- 49. Hexasomy 8
- 50. Hexasomy 7
- 51. Hexasomy 6
- 52. Hexasomy 5
- 53. Hexasomy 4
- 54. Hexasomy 3
- 55. Hexasomy 2
- 56. Hexasomy 1
- 57. Heptasomy 21
- 58. Heptasomy 12
- 59. Heptasomy 10
- 60. Heptasomy 9
- 61. Heptasomy 8
- 62. Heptasomy 7
- 63. Heptasomy 6
- 64. Heptasomy 5
- 65. Heptasomy 4
- 66. Heptasomy 3
- 67. Heptasomy 2
- 68. Heptasomy 1
- 69. Octasomy 21
- 70. Octasomy 12
- 71. Octasomy 10
- 72. Octasomy 9
- 73. Octasomy 8
- 74. Octasomy 7
- 75. Octasomy 6
- 76. Octasomy 5
- 77. Octasomy 4
- 78. Octasomy 3
- 79. Octasomy 2
- 80. Octasomy 1
- 81. Ninesomy 21
- 82. Ninesomy 12
- 83. Ninesomy 10
- 84. Ninesomy 9
- 85. Ninesomy 8
- 86. Ninesomy 7
- 87. Ninesomy 6
- 88. Ninesomy 5
- 89. Ninesomy 4
- 90. Ninesomy 3
- 91. Ninesomy 2
- 92. Ninesomy 1
- 93. Tensomy 21
- 94. Tensomy 12
- 95. Tensomy 10
- 96. Tensomy 9
- 97. Tensomy 8
- 98. Tensomy 7
- 99. Tensomy 6
- 100. Tensomy 5
- 101. Tensomy 4
- 102. Tensomy 3
- 103. Tensomy 2
- 104. Tensomy 1

1. The patient suffers from congenital anomaly of cancer therapy

**ALL (low hypodiploid)**

- ALL (ring chromosome 21)
- ALL (Robertsonian translocation 15;21)
- ALL relapse (TP53 mutated)
- AML (Monosomy 7)

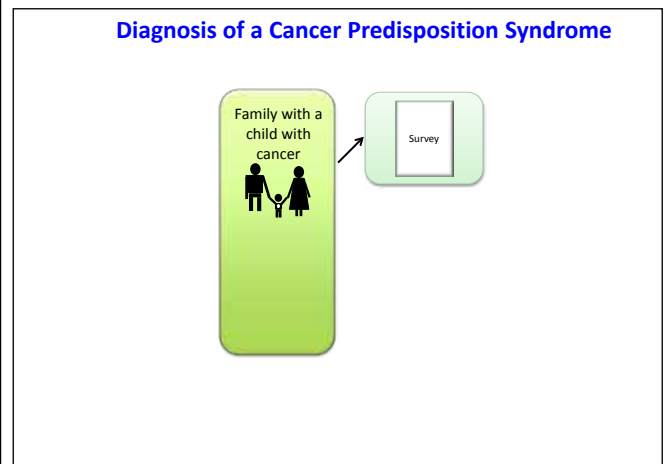
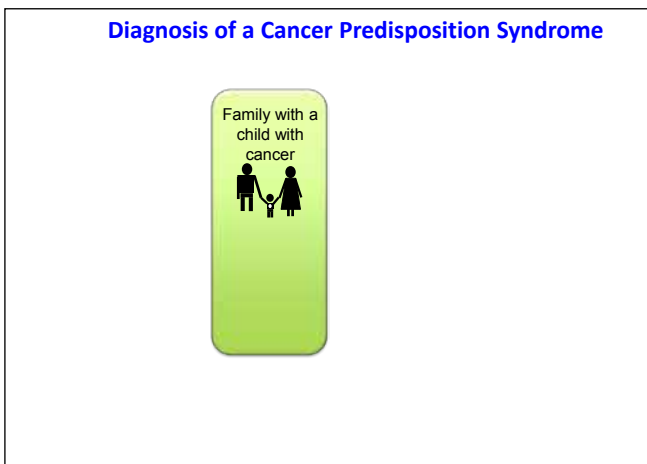
**○ Myelodysplastic syndrome**

**○ Myeloproliferative neoplasms (except CML)**

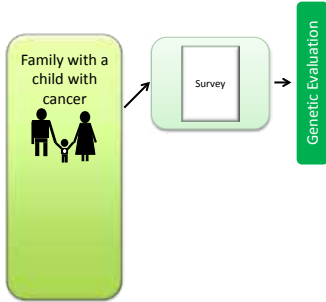
**○ Juvenile myelomonocytic leukemia**

**○ Transient myeloproliferative disease**

**○ Hematological abnormalities (not explained by current cancer)**



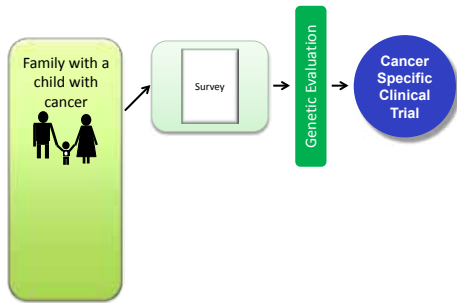
**Diagnosis of a Cancer Predisposition Syndrome**



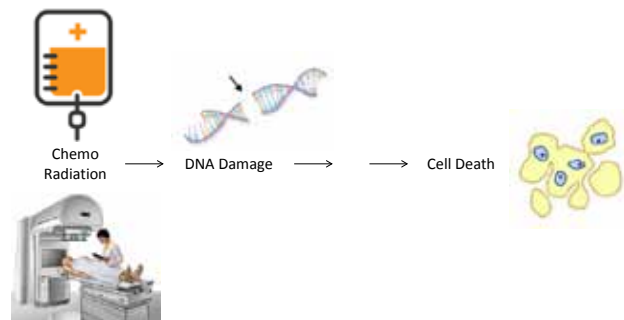
**CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES**

- Li-Fraumeni Syndrome
  - Wilms' Tumor and Overgrowth Disorders
  - Neurofibromatose
  - Neuroblastoma and Retinoblastoma Predisposition
  - Medulloblastoma and Rhabdoid Tumor Predisposition
  - Gastrointestinal Cancers
  - CMMRD
  - Neuroendocrine Tumors
  - Leukemia Predisposition
  - DNA Repair and Immunodeficiency Syndromes
  - Miscellaneous Disorders I (DICER Syndrome, PTEN Hamatoma Tumor Syndrome, Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer)
  - Miscellaneous Disorders II (Rasopathies, Sotos, Weaver, Rubinstein-Taybi, Schinzel-Giedion, NKX2-1 Syndromes, Selected Metabolic Conditions)
  - Radiology
  - Counselling
- [clincancerres.aacrjournals.org/pediatricseries](http://clincancerres.aacrjournals.org/pediatricseries)

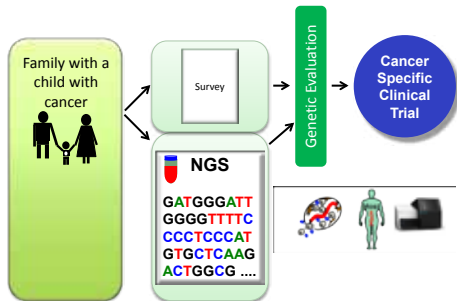
**Diagnosis of a Cancer Predisposition Syndrome**



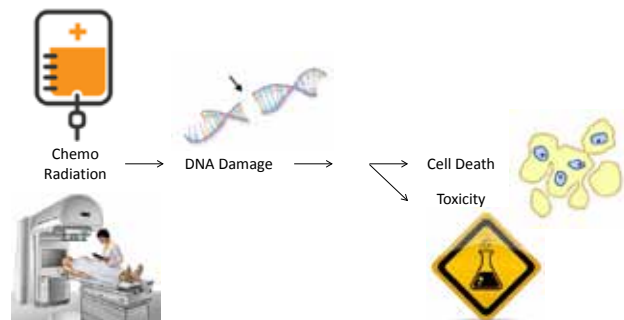
**Treatment of Patients with CPS Remains a Challenge**



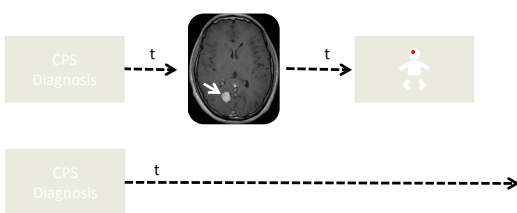
**Diagnosis of a Cancer Predisposition Syndrome**



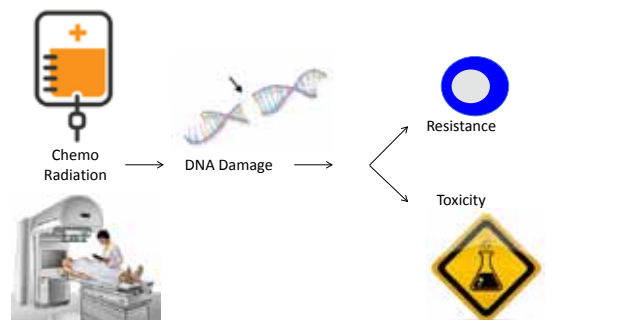
**Treatment of Patients with CPS Remains a Challenge**



**Surveillance Protocols**



**Treatment of Patients with CPS Remains a Challenge**



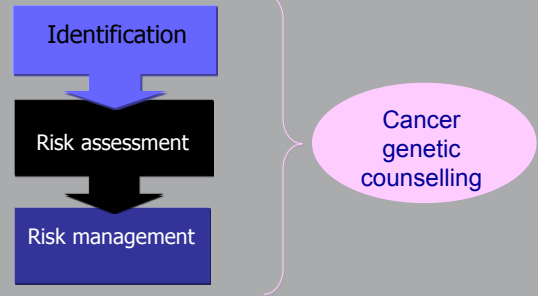
## Role Model Condition



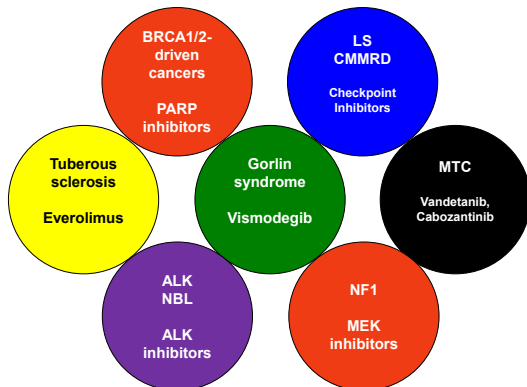
Patients with Down syndrome-AML have a better prognosis than pts with sporadic AML

Google Images

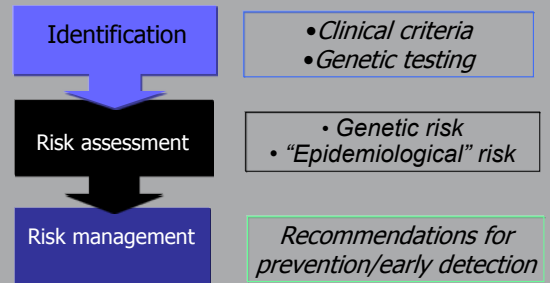
## Management of genetic/rare cancers



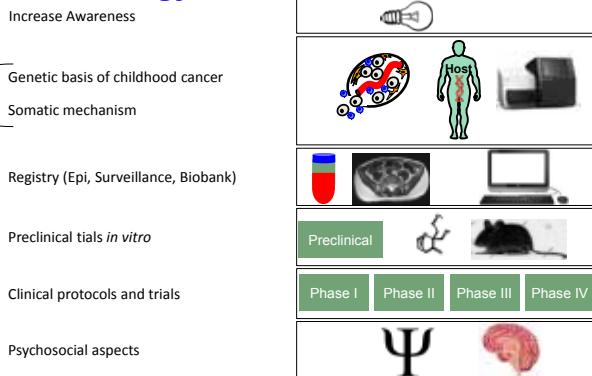
## Targeted therapy for patients with hereditary cancers



## Management of familial cancer



## Strategy for Patients with CPS



## Typical features of specific syndromes The example of skin lesions- I



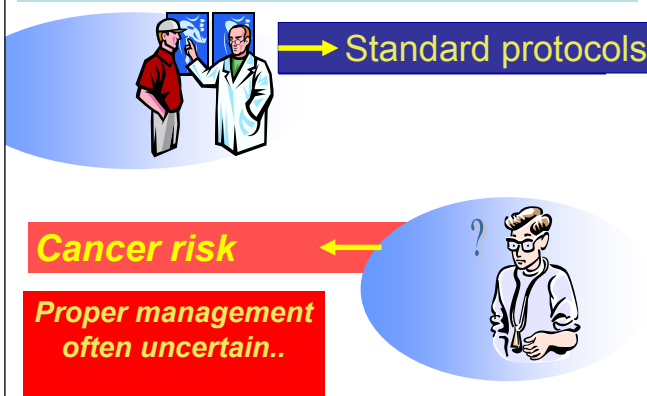
da Welsch et al., Int J Dermatol 2005

Fibrofolliculomas and trichodiscomas

- Fibrofolliculomas, trichodiscomas, acrochordons
- Kidney cancer
- Lung cysts

↓  
BIRT-HOGG-DUBE' syndrome

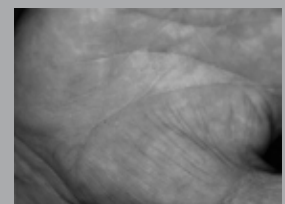
## Cancer diagnosis



## The example of skin lesions (II)



Trichilemmoma



Acral keratoses



## COWDEN syndrome

**Pathognomonic criteria**

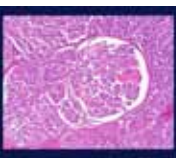
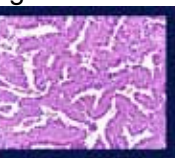
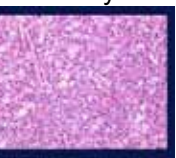
- Adult Lhermitte-Duclos disease (cerebellar dysplastic gangliocytoma)
- Mucocutaneous lesions:
  - Trichilemmomas
  - Acral keratoses
  - Papillomatous lesions
  - Mucosal lesions

Minor criteria:  
Benign thyroid lesions, Mental retardation, Hamartomatous intestinal polyps, Fibrocystic disease of the breast, Lipomas, Fibromas, **Genitourinary tumors (especially renal cell carcinoma)**, Genitourinary malformation, Uterine fibroids

**Major criteria**

- **Breast cancer**
- **Thyroid cancer** (non-medullary)
- Macrocephaly (occipital frontal circumference 97th percentile)
- **Endometrial carcinoma**


## Hereditary kidney cancer, rare histologies could be hereditary

Hereditary papillary RCC  
**MET**  
Eligible for MET inhibitors

Hereditary leiomyomatosis and RCC (**FH**)  
Fibroids  
Children with fumarate hydratase deficiency (severe metabolic disorder)

- Birt-Hogg-Dube Syndrome (**FLCN**)
- Fibrofolliculomas and lung pneumothorax



## Cowden syndrome





• Germline mutation in **PTEN, PIK3CA, AKT1**

• Cancer risks

- Breast cancer 85% lifetime risk
- Thyroid disease in 75% of Cowden patients
  - Multinodular goitre
  - Epithelial thyroid cancer follicular>papillary
- Endometrial Cancer
- Colorectal Cancer

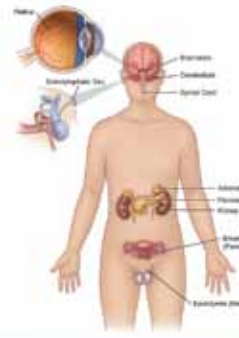
Physical features

- Developmental Delay
- Head circumference >59cm
- Papillomas on skin and mucosa
- Dysplastic gangliocytoma of cerebellum
- Skin lesions such as acral keratoses

## ccRCC, Von Hippel Lindau

- Multi-system disorder
- Mutations in **VHL** gene responsible for degradation of hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1α)
- Results in hemangioblastomas
  - Eye
  - Brain
  - Spine
- Deafness (endolymphatic sac tumours)
- Pancreatic cysts
- variable expressivity = not all mutation carriers develop all manifestations
- Frameshift mutations result in risk of renal cell carcinoma "type 1"
- Missense mutation result in pheochromocytoma "type 2"



## Surveillance in Cowden syndrome

- Annual thyroid ultrasound from childhood
- High risk Breast screening MRI/mammography @30
- Colonoscopy @35, q5years
- Renal ultrasound @40
- Endometrial biopsy@30
- Annual dermatologic exam

## Von Hippel Lindau Surveillance

- Not uniform
  - National Cancer Institute
  - US Von Hippel Lindau Alliance
  - Danish Von Hippel Lindau Alliance
- Abdominal Imaging annual
  - 8-18: ultrasound
  - >18: CT/MRI
- Annual CNS brain and spine MRI
  - Start at 8 years
- Annual neuroendocrine biochemical surveillance
  - Start at 2 years
- Dilated funduscopy
  - From birth
- Annual audiology

- Endocrinology
- Neurosurgery
- Ophthalmology
- Neurology
- Urology
- Medical Oncology
- Genetics
- Gynecology
- Otolaryngology

## The example of skin lesions (III)




+ features of HNPCC

↓

MUIR-TORRE SYNDROME

- Sebaceous gland tumors
- Keratoacanthomas

- Variant of HNPCC
- Caused **MSH2** or **MLH1** mutations

## Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (**RET**)

- All Medullary thyroid cancer should have **RET** analysis
  - 25% of all MTC are hereditary vs 75% sporadic, more often bilateral and multifocal

**Type 2A**

96-99% of cases hereditary

**FMTC**

- Medullary Thyroid Carcinoma >90%
- Parathyroid Hyperplasia 0-20%
- Pheochromocytoma 0-50%

**Type 2B**

96-99% of cases hereditary

- Medullary Thyroid Carcinoma 100%
- MEN2B Phenotype 100%
- Pheochromocytoma ~50%

### Genetic counselling

- Informed consent for genetic testing
  - Genetic testing is different than other types of medical investigations
  - Implications on family members
  - Implications on insurance policies
- Appropriate interpretation of results
  - Positive vs negative vs Variant of uncertain significance
  - Subsequent follow-up actions based on these results, eg surveillance
  - Family member cascade testing (asymptomatic positive → surveillance)
  - Prenatal genetics family planning

### What type of test do you need?

- Full Gene sequencing (\$1500)
  - When a single gene is suspected, but exact mutation is not known (first testing in a family)
  - Techniques: Sanger Sequencing
- Single mutation analysis (\$100)
  - A known mutation in a family or founder mutation in an ethnicity
  - Techniques: PCR amplification, allele specific oligonucleotides
- Copy number variation (\$1500)
  - When a whole exon of a gene is deleted and sequencing will read the other normal copy
  - Techniques: Multiplex-ligation probe ligation assay, array CGH
- Triplet repeat expansion (\$500)
  - Mutation is a repeat-type expansion not easily amplified by DNA polymerase
  - Techniques: Southern blot, quantitative PCR
- Imprinted genes (\$1500)
  - Gene is affected by methylation of the bases, not the sequence change
  - Techniques: Methylation-specific enzyme digestion

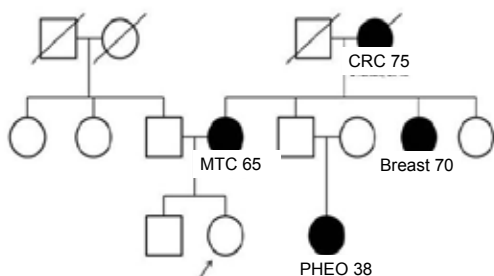
### Genetic Testing

### Interpretation of Genetic testing results

Positive	Maybe	Negative
----------	-------	----------

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation is found</li> <li>• “have the gene”</li> <li>• Seen in other individuals with disorder</li> <li>• Surveillance decisions can be made</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic change is found</li> <li>• Not seen in other individuals with disorder</li> <li>• Significance uncertain</li> <li>• “Variant of uncertain significance”</li> <li>• Seen 30% during panel testing</li> <li>• Management decisions NOT made</li> <li>• Revisit the clinic</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No genetic change is found</li> <li>• Limitation of the technology</li> <li>• May have another gene involved</li> <li>• Revisit the clinic, other gene testing</li> </ul> |
|---|---|--|

Select the individual to test  
-select the youngest living individual affected with cancer



Thank You  
Teşekkürler

Prof.Dr. Uğur Özbek  
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı  
Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi-ACURARE



### Select the gene to test

- Straightforward disorders: one disorder, one gene
  - Von Hippel Lindau = *VHL*
  - Multiple endocrine neoplasia type 2: *RET*
  - Li Fraumeni Syndrome = *TP53*
- Slightly more complicated: one disorder, more genes:
  - Lynch syndrome (5 genes): rely on immunohistochemistry of deficient protein
  - Cowden syndrome: test for more prevalent gene (e.g. *PTEN*, then *PIK3CA*, then *AKT1*)
- Much more complicated: one tumour, many genes
  - Pheochromocytoma, paraganglioma

## ОЦЕНКА НА СТОЙНОСТТА НА ИНОВАТИВНИТЕ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЯТА И ХЕМАТОЛОГИЯТА

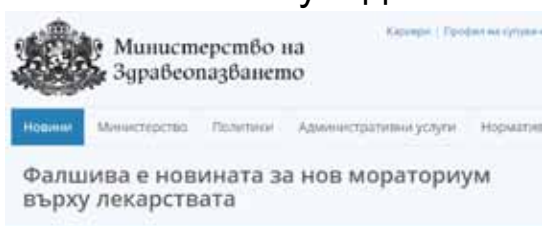
Христина Чолакова, Иван Якимов, Георги Искров, Румен Стефанов

### Оценка на стойността

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} \leq WP$$



### Вместо увод



### Методология



### Вместо увод

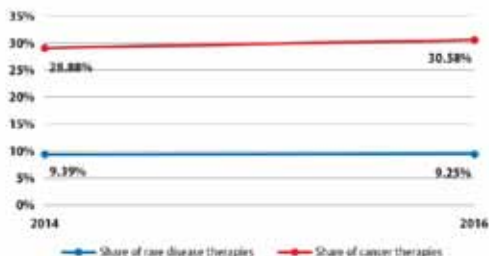


Figure 1. Share of rare disease and cancer medicinal therapies from NIBF pharmaceutical expenditure.

Iskrov G, Jakovljevic M, Stefanov R. Budgetary Impact of Medicinal Therapies for Rare Diseases in Bulgaria. Folia Med (Plovdiv). 2018 Mar 1;60(1):79-91.

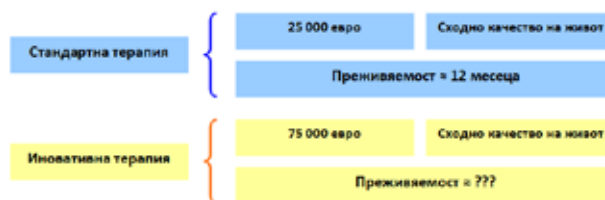
### Участници

- 70 участвали от 230 поканени (30.4%):
  - 29 специалисти по медицинска онкология
  - 23 специалисти по клинична хематология
  - 6 специалисти по детска онкохематология
  - 5 специалисти с 2 или 3 от целевите специалности
  - 7 с друга или без посочена специалност
- 63 включени в крайния анализ

### Вместо увод



### Удължаване на преживяемостта



### Оценка на стойността

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} \leq WP$$



### Подобряване на качеството на живот



Показател за оценка	Общо за извадката (n=63)
Разход за единица QALY (€), медиана	100 000
Разход за единица QALY (€), 5% срязана средна аритметична	93 500

### Удължаване на преживяемостта



Показател за оценка	Общо за извадката (n=63)
Минимален брой месеци, средна аритметична ± SD	14.1 ± 11.7
Минимален брой месеци, медиана (размах)	12 (1–48)
Разход за единица QALY (€), медиана	50 000
Разход за единица QALY (€), 5% срязана средна аритметична	96 186

### Преживяемост или качество на живот

#### Удължаване на преживяемостта

Разход за единица QALY (€), медиана	50 000
Разход за единица QALY (€), 5% срязана средна аритметична	96 186

#### Подобряване качеството на живот

Разход за единица QALY (€), медиана	100 000
Разход за единица QALY (€), 5% срязана средна аритметична	93 500

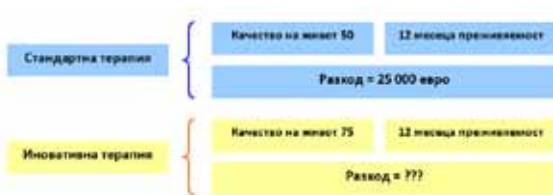
### Удължаване на преживяемостта



### Подобряване на качеството на живот



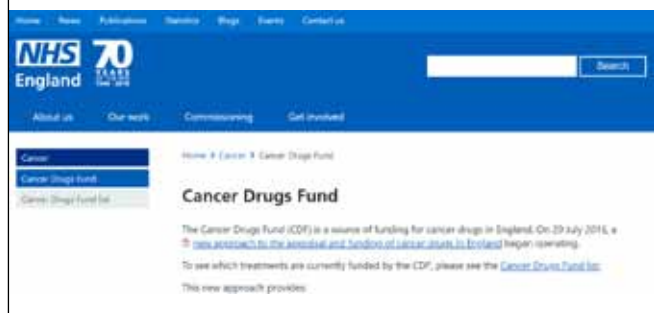
### Подобряване на качеството на живот



### Дискусия

- Сравнение с други проучвания:
  - Висока готовност за заплащане
  - Без фиксиран лимит за ICER
- Специфични въпроси:
  - Необусовано ценообразуване
  - Съществуване на т. нар. cancer premium

# Cancer Drugs Fund



Благодаря за вниманието!

## СЕСИЯ 3-А

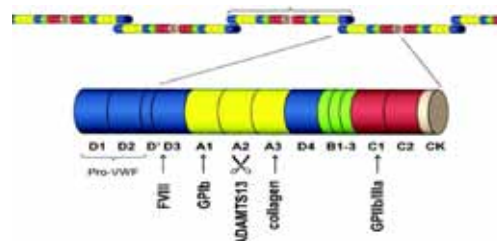
**Модератори: Проф. Жанет Грудева-Попова, доц. Мария Спасова**

- ▶ **Клиничен подход при пациенти с хеморагична диатеза.  
Болест на von Willebrand  
В. Горанова**
- ▶ **Прицелна и имуноterapia при рефрактерни/рецидивирали детски  
солидни тумори - митове и факти  
М. Спасова**
- ▶ **Профилактика на второ малигнено заболяване  
И. Ненова**
- ▶ **Болест на Гоше епидемиология, клинични маски, диагноза и лечение  
Е. Спасов**

## КЛИНИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХЕМОРАГИЧНА ДИАТЕЗА. БОЛЕСТ НА VON WILEBRAND

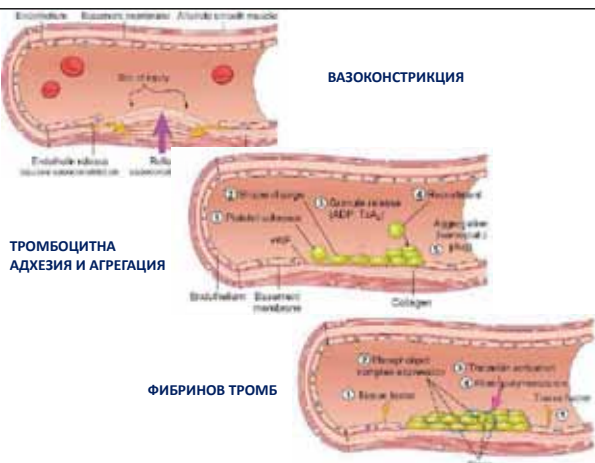
Веселина Горанова-Маринова

### vWF - СТРУКТУРА



Генът, кодиращ vWF е разположен на хромозома 12p.  
М. т. 600,000 to 20 милиона далтона

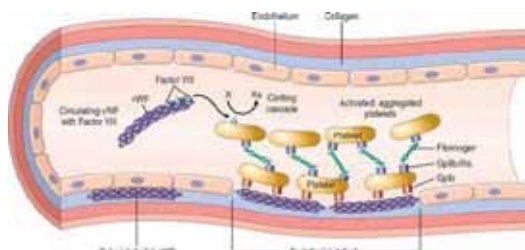
De Meyer S F et al. Stroke 2012;43:599-606



### vWD- Класификация

- Тип 1: **Частичен количествен дефицит vWF**  
– Слабо- умерено изразени симптоми, 70%
- Тип 2: **Качествен дефект vWF**  
– Умерено- силно изразени симптоми, 25%
- Тип 3 - **Пълна количествена липса на vWF**  
– Тежка – мн. Тежка изява, 5%

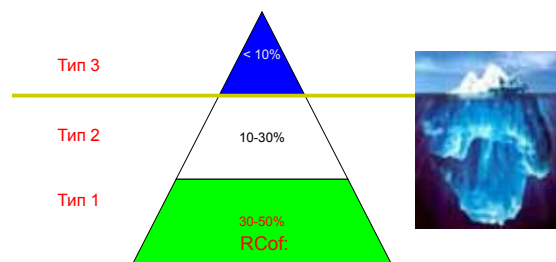
### vWF - Две основни функции



vWF свързва тромбоцитите към оголения колаген

vWF – транспортен протеин за ФVIII

### vWD често остава недиагностицирана



### vWF - важен елемент на хемостазата Рицарят - джедай на кръвосъсирването

- Факторът на фон Вилебранд (vWF) се синтезира в ендотелните клетки и мегакариоцитите
- Мономери, които се свързват в мултимери и се секретират в циркуляцията
- За осъществяване на физиологичната функция големите мултимери биват подложени на деградация от протеолитичния ензим ADAMTS13

- ↓ ADAMTS13 = TTP
- ↑ ADAMTS13 = vWD Type 2A



### Фактори, повлияващи активността на vWF

- Възможна асоциация с кръвна група "O" - установена е понижена активност
- Тиреоидните хормони и естрогените потенцират синтеза на vWF (противозачатъчни, хормонална заместителна терапия)
- ФVIII и vWF са острофазови белтъци - нивата им се повишават 1-3 пъти при възпаление, бременност, адренергична стимулация

### Исторически данни

Първата публикация -1926г, описваща нарушение на кръвосъсирването в семейство от Ааландските острови, Финландия



Ерик фон Вилебранд



### Спектър на клиничните прояви



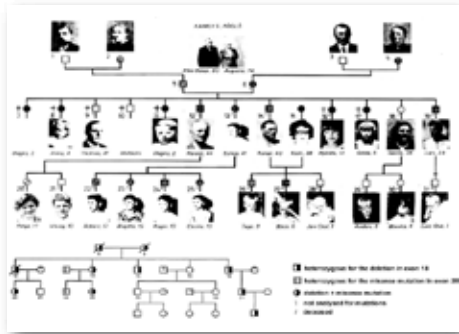
### Първият описан случай 1926

- Момиченце на 5 г
- При първия преглед - кърви обилно от носа, устните и след екстракции на зъб
- 12 братя и сестри, 2 с епизоди на кървене
- Родители - масивни епистаксиси
- На 13 г умира от кървене при менархе

### Честота на хеморагичните прояви по локализация

- Нос - 60% (често при деца)
- АГ - 60% ( 15% с vWD )
- Зъби - 50%
- Екхимози - 50%
- Постоперативно - 25%
- ГИТ - 15%
- Мускуло-скелетни - 10% ( тип 3 )

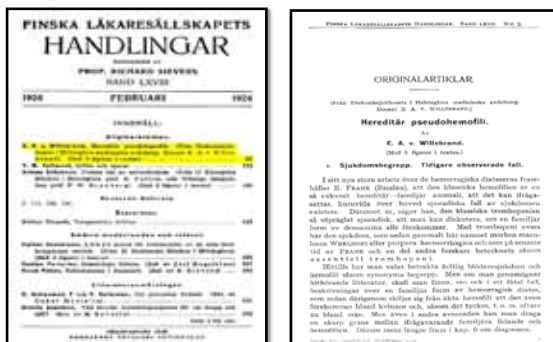
### Исторически данни - родословното дърво на описаното семейство



### ДД на ексцесивното менструално кървене

Disorder	Prevalence of menorrhagia %
Von Willebrand Disease	74-92
Bernard Soulier syndrome	51
Glanzmann thrombasthenia	98
Factor XI deficiency	59
Carriers of haemophilia	57
Other rare factor deficiencies	35-70

### Исторически данни - първата публикация



### Диагностични изследвания при vWD

A- за уточняване на диагнозата

- 1- Тромбоцити
- 2- APTT
- 3- VWF antigen
- 4- vWF:R:Co
- 5- Factor VIII
- 6- vWF multimers
- 7- ДНК - анализ

B- за определяне на вида на vWD

- 1- Свързване на Тромбоцитните рецептори
- 2- Свързване с колагена
- 3- Свързване на vWF с FVIII (Type 2N)
- 4- vWF антитела



### Специфични лабораторни тестове

- **vWF:Ag** - Имунологичен тест , който измерва концентрацията на vWF протеин в плазмата
- **vWF: R-co** – Измерва активността на vWF чрез способността на плазмата на пациент да агулинира тромбоцити в присъствието на антибиотика Ristocetin\*.
  - Ristocetin се добавя към плазмата в последователно понижаващи се концентрации. При здрави агулиниация на Tr не настъпва при концентрации < **0.6-0.8 mg/ml**.
  - При 2B vWD - агрегация на Tr настъпва при концентрации 0.4-0.5 mg/ml.

\*Ристоцетин е антибиотик (не се използва вече), който активира vWF и индуцира агулиниация и тромбоцитопения

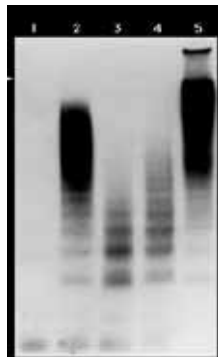
### Тип 3 vWD

- Много рядка: 1/1 милион ; AP - унаследяване
- Изразен дефицит до пълна липса на vWF в резултат на мутации и в двата алела
- Масивно кървене в ставите и меките тъкани вкл лигавиците и кожата
- Лабораторни изследвания
  - vWF антиген и активност силно понижени до липсващи
  - RIPA - липсва
  - FVIII 1-10 %
  - vWF мултимерите липсват при електрофореза

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 3	<10	<10	↓ ↓ ↓	N/A

### Изследване на мултимерите на vWF

Ниско-молекулните, тези със средно и с високо молекулно тегло мултимери на vWF от плазмата на пациента се разграничават в зависимост от техния размер на агарова електрофореза



**Легенда:**

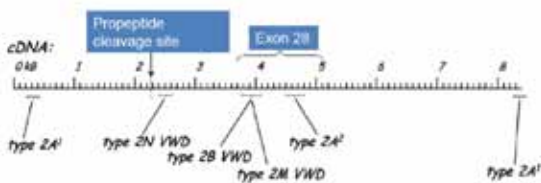
- 1: Тип 3
- 2: Норма
- 3: Тип 2A
- 4: Тип 2B
- 5: vWF от тромбоцитите

### vWD- Класификация тип 2

- **Тип 2A** - ↓vWF- зависима тромбоцитна адхезия и селективен дефицит на мултимерната форма
- **Тип 2B** - Повишен афинитет на vWF за свързване с GPIb; ± ↓тромбоцитен брой
- **Тип 2M** ↓ vWF зависима тромбоцитна адхезия без селективен дефицит на мултимерната форма
- **Тип 2N** - силно намален афинитет за свързване на vWF с FVIII

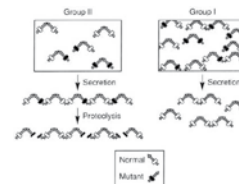
### Генетични изследвания

- Генът за vWF е локализиран на 12p13.3, приблизително ДНК 178 kb с 52 екзона
- Мутациите, които причиняват vWD са >500 и са установени по цялото протежение на гена
- Установена е зависимост между мястото на мутацията варианта на vWD



### Тип 2A vWD- намалена VWF - зависима тромбоцитна адхезия със селективен дефицит на високо-молекулните мултимери

- Намалена VWF зависима тромбоцитна адхезия със селективен дефицит на високо-молекулните мултимери
- ~ 10-15 % от vWD, АД унаследяване
- Мутации в домейн A2 което води до дефект в формирането на мултимерите :
  - Вътреклетъчно структуриране и транспорт на мултимерите VWF ( група 1 )или
  - Повишава податливостта на протеолиза от vWF- след секречия (група 2)



### Тип I vWD

- ~ 70 % от пациентите VWD, АД - унаследяване
- Повишен клирънс на vWF в циркулацията и понижена синтеза
- Лабораторни изследвания
  - Едновременно понижение на vWF антиген и активност (активност на ристоциен - кофактора) +активността на FVIII
  - Всички vWF мултимери са представени, но в понижена концентрация
  - RIPA е нарушен когато нивата на vWF са значитимо ниски

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 1	<30	<30	↓ or Normal	>0.5-0.7

### Тип 2A vWD

- Лабораторни изследвания
- Дискордантно намаление на vWF активност и антиген (Активност/Ag < 0.6).
- RIPA - понижено
- Липсват високо –молекулните мултимери
- Ф VIII - нормална или понижена активност

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 2A	<30	30-200	↓ or Normal	<0.5-0.7

### vWD- тип 2B

- ~ 5 % от vWD, АД - унаследяване
- Умерено кървене, но и по-тежки случаи
- Мутация в А1 - повишено свързване на vWF с GP 1b тромбоцитите, което понижава броя им

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 2B	<30	30-200	↓ or Normal	Usually <0.5-0.7

- Дискордантна редукция на vWF активност и антиген (Активност/Ag < 0.6).
- RIPA - повишен - агрегация при ниска концентрация на ристоцеин
- Липсват високо-молекулярните мултимери
- тромбоцитопения
- Ф VIII – нормална или понижена активност

### Унаследяване на вариантите

Вариант	Унаследяване
1	АД
2A	АД/АР
2B	АД
2M	АД/АР
2N	АР
3	АР

29

### Тип 2M

- Рядка форма, Автозомно - доминантно унаследяване
- Значимо кървене
- Мутации в А1 които водят до понижено свързване на vWF към GP 1b на тромбоцитите.
- Налични са различни мутантни форми на мултимерите

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 2M	<30	30-200	↓ or Normal	>0.5-0.7

- Дискордантна редукция на vWF активност и антиген (активност /Ag < 0.6)
- vWF - налични са всички форми на мултимерите вкл мутантни
- RIPA е понижен
- F VIII понижен при значимо понижени нива на vWF

### Придобит дефицит на vWF



### vWD Тип 2N (Normandy)

- Рядка форма
- Унаследява се автозомно - рецесивно
- Мутациите засягат N- края на vWF мономер в залавното място на FVIII, и възпрепятстват ефективното свързване
- Кървене в меките тъкани и ставите.
- Ниски нива на FVIII ( 5-15 %).
- Да се подозира при изолиран дефицит на FVIII в семейства с автозомно унаследяване на дефицит на FVIII.

### Лечение на vWD

- Десмопресин
- Заместителна терапия с vWF
- Антифибринолитична терапия
- Естрогени
- Локални хемостатични средства
- Тромбоцитни инфузии

### vWD - Тип 2N (Normandy)

- Лабораторни изследвания:
  - Нормална vWF активност , антиген, RIPA и vWF анализ на мултимерите
  - FVIII 5-15 %
  - Намалено свързване с FVIII

Condition	vWF:RCo (%)	vWF:Ag (%)	FVIII (%)	Ratio of vWF:RCo /vWF:Ag
Normal	51-215	52-214	56-191	>0.5-0.7
Type 2N	30-200	30-200	↓ ↓	>0.5-0.7

### Дезмопресин (DDAVP):

- 0.3 µg/kg , IV, (30–50 mL /30 min - повишава секрецията на FVIII и VWF от ендогенните гранули на тромбоцитите 30 до 90 мин след инфузията.
- S.c = IV.
- Назална форма DDAVP
  - >50 kg: 2 впръсквания

32

**ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ**

Major surgery/bleeding	
Loading dose:*	40-60 U/kg
Maintenance dose:	20-40 U/kg every 8 to 24 hours
Monitoring:	VWF:RCo and FVIII trough and peak, at least daily
Therapeutic goal:	Trough VWF:RCo and FVIII >50 IU/dL for 7-14 days
Safety parameter:	Do not exceed VWF:RCo 200 IU/dL or FVIII 250-300 IU/dL
May alternate with DDAVP for latter part of treatment	
Minor surgery/bleeding	
Loading dose:*	30-60 U/kg
Maintenance dose:	20-40 U/kg every 12 to 48 hours
Monitoring:	VWF:RCo and FVIII trough and peak, at least once
Therapeutic goal:	Trough VWF:RCo and FVIII >50 IU/dL for 3-5 days
Safety parameter:	Do not exceed VWF:RCo 200 IU/dL or FVIII 250-300 IU/dL
May alternate with DDAVP for latter part of treatment	

\*loading dose is in VWF:RCo IU/dL.

33

**СЛУЧАЙ 1**

- Момиченце на 1 г е хоспитализирано поради кървене от устната кухина след прехапване. Физикално - множество синини по кожата. Няма анамнеза за фамилност.
  - **Лабораторни изследвания:**
  - Тромбоцити : 346 x10<sup>9</sup> /л
  - aPTT (Partial Thromboplastin Time): 68 s (24-35 s)
  - vWF:Ag <10% (0-6 г: 52-214%) vWF:RCo <10% (0-6 г: 51-215%)
  - FVIII 7% (0-6 г: 56-191%)
  - **Dg - vWD тип 3**
- Пълната липса на vWD води до намалена активност на FVIII тежко нарушение на коагулацията както и нарушение на тромбоцитната адхезия

**ДРУГИ ЛЕЧЕБНИ СРЕДСТВА**

- Антифибринолитици
  - Аминокапронова киселина(25-50 mg/kg/dose QID ) и Транексамова киселина (5-10 mg/kg/dose TDS), PO or IV или локално
- Локални хемостатици
  - Фибринови лепила
  - Колагенови гъби

**Трансфузии на тромбоцити при липса на ефект от заместителна терапия и останалите лечебни средства**

34

**СЛУЧАЙ 2**

- 6г момче с рецидивиращи епистаксиси
- Физикално - единични екхимози
- **Лабораторни изследвания:**
- Тр 360
- aPTT : 30 s (24-35 s)
- vWF:Ag 21% (0-6 г: 52-214%)
- vWF:RCo 20% (0-6 г: 51-215%)
- Factor VIII 60% (0-6 г: 56-191%)
- **Dг vWD type 1**

**vWD ПРИ БРЕМЕННОСТ**

- Повишава се активността на vWD през 3-тия триместър и обикновено няма нужда от лечение
- Desmopressin не е показан по време на бременност
- Обикновено ППХ се изявява 11-23 ден след раждането
- Да се прилага Desmopressin и/или vWF заместително лечение

**СЛУЧАЙ 3**

- 5г момче с гингивално кървене и рецидивиращи епистаксиси
- **Изследвания:**
- тромбоцити 289
- aPTT : 85 s (24-35 s)
- vWF:Ag 156% (0-6 г: 52-214%)
- vWF:RCo 135% (0-6 г: 51-215%)
- Factor VIII 8% (0-6 г: 56-191%)
- Hemophilia A - е изключена с генетично изследване
- **Dг vWD тип 2N**
- **Характеризира се с изразено намаление на афинитета за свързване на vWF с FVIII**
- Понижени нива на FVIII
- Лаб : vWF:FVIII свързващ тест (vWF:FVIII) assay

# ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Иванка Ненова

## ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ - ТЕНДЕНЦИИ

- Нарастваща преживяемост на онкологични пациенти - 5 годишна преживяемост 66.1%
- Продължително проследяване на пациентите
- Подобрена ранна диагностика
- Парадоксален резултат; второ малигнено заболяване в 1 от 6 онкологични случая (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program).

J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

## ДЕФИНИЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

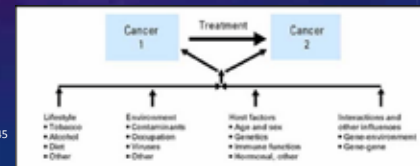
Second malignancies (втори):

- ✓ нов първичен тумор (de novo), несвързан с първото малигнено заболяване,
- ✓ диагностициран месеци и години след него.
- ✓ от същия или различен хистологичен тип, в същия или друг орган,
- ✓ **винаги е резултат на независимо генетично събитие.**
- ✓ Могат да бъдат както солидни тумори, така и хематологични неоплазии

## ЕТИОЛОГИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Според преобладаващия етиологичен фактор ВМЗ може да са:

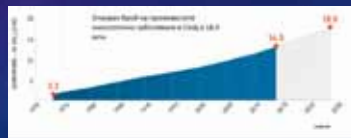
1. Свързани с терапията
2. Синдромни и
3. Резултат на сложно взаимодействие на различни фактори.



J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

## ПРОБЛЕМЪТ - ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Преболедувалите от онкологично заболяване имат 14% повишен риск за второ малигнено заболяване (ВМЗ) в сравнение с общата популация. (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results -NCI SEER),



Nature Reviews Cancer v 11, pp 438-448 (2011)

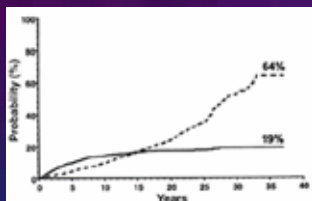
## ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

1. Свързани с противотуморното лечение ВМЗ:

1.1. Свързани с **лъчетерапия**. След преболедуване от Ходжкинов лимфом, тестикуларни тумори, карциноми на гърда, простата и цервикса на матка. Характерни белези:

- ✓ дългият латентен период мин. 5- 10 години, а след Ходжкинов лимфом над 25 години,
- ✓ тенденция да се развият в облъчената или гранична зона.

## ПРОБЛЕМЪТ - ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ



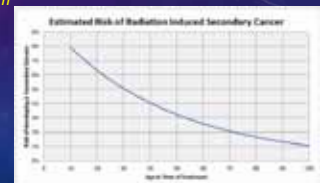
Фиг.1. 15 години след диагностициране, кумулативната смъртност от второ малигнено заболяване достига кумулативната смъртност от Ходжкинов лимфом.

J Clin Oncol. 2017 May 10;35(14):1584-1590

## ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

В някои случаи на ВМЗ - саркоми, карциноми на стомаха, бял дроб и гърдата има пряка **зависимост от радиационната доза**.

При други – левкемии, гърда, бял дроб и хранопровод, има **зависимост от площта на облъченото поле**.



Nature Reviews Cancer v 11, pp438-448 (2011)

### ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

**1.2. Свързани с химиотерапията ВМЗ:**

t-AML е с типична изява в първите 10 години от лечението, след което рискът намалява постепенно. От значение е интензификацията на дозите.

Blood. 2013 Apr 11; 121(15): 2996-3004.

### ФАМИЛНИ СИНДРОМИ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

**2. Фамилни синдроми** с поява на няколко малигнени заболявания и без връзка с антинеопластична терапия.

- ✓ Наследственият овариален и карцином на гърда.
- ✓ Синдром на Lynch. Наследствен коло-ректален карцином, несвързан с полипоза; 5-10% of all colorectal carcinomas; герминативна мутация в MMR (DNA mismatch repair genes), комбинация от колоректален, ендометриален, овариален и карцином на пикочния мехур.

J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

### ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

**1.3. Генетична предиспозиция към увреждания, свързани с антинеопластичната терапия.**

- ✓ **герминативни мутации** в гени, свързани с канцерогенезата: в гените BRCA1 and BRCA2 - висок риск както от първо, така и от второ малигнено заболяване: овариален и карцином на гърда.

J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

### ФАМИЛНИ СИНДРОМИ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

- ✓ гени отговорни за **наследствени варианти на остра левкемия и МДС:**
- RUNX1 -- МДС, остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия.
- CEVPA ген – ОМЛ
- GATA2 ген – МДС и ОМЛ

Semin Hematol. 2014 Oct;51(4):306-21

### ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

- ✓ мутациите в **гените, които контролират възстановяване на увредената ДНК** (mismatch repair genes - MLH1, MSH2, PMS1, MSH6): риск от втори гастроинтестинални и гинекологични карциноми.
- ✓ повишен риск от ВМЗ при гени, свързани с **метаболизма на медикаменти**, напр. генетичният полиморфизъм в гена за глутатионтрансфераза.

J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

### ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ – РЕЗУЛТАТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА МНОГО ФАКТОРИ

**3. Взаимодействието на генетични фактори** (генетична предразположеност, специфични за индивида особености-възраст, пол, хормонален баланс, имунна дисрегулация) и **фактори от околната среда** влияе на риска от ВМЗ.

### ФАМИЛНИ СИНДРОМИ И ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

- Фамилни синдроми, свързани с повишен риск от ВМЗ след **радиотерапия** – неврофиброматоза и тумор на Wilms
- Фамилни синдроми, свързани с повишен риск от ВМЗ след **химиотерапия** Li-Fraumeni и MDR-1.

J Clin Oncol. 2012 Oct 20;30(30):3734-45

### ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ – РЕЗУЛТАТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА МНОГО ФАКТОРИ

- Процесите се изучават от **епигенетиката**, която изследва генната експресия на ДНК.
- Онкогенезата е резултат на натрупващи се промени в онкогени и тумор-супресорни гени, но епигенетични фактори (околна среда, храна, начин на живот), иницират този процес.
- Честотата на неопластичните заболявания е различна за различните географски райони и е свързано със специфичния начин на хранене. В някои хранителни растения се съдържат пептиди-антиоксиданти, пептиди, стимулиращи имунната система, както и опиоидни пептиди, които повлияват чревната абсорбция.

N Engl J Med 2008; 358:1148-1159

**ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ – РЕЗУЛТАТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА МНОГО ФАКТОРИ**

**Risky Business**

Research in the laboratory of epidemiology, genetics, and cancer prevention has established a link between genetic and environmental factors in the development of second primary cancers. This link is particularly strong for lung and breast cancers, which are the most common sites of second primary cancers. The development of second primary cancers is a complex process that involves the interaction of genetic and environmental factors. The most common sites of second primary cancers are lung, breast, prostate, and colon. The risk of developing a second primary cancer is increased in patients with a history of cancer, particularly in those with a history of lung or breast cancer.

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

- ✓ **Хемопревенция** Същност. Приложение на естествени, синтетични или биологични агенти, които потискат, отлагат или спират начални фази на канцерогенеза. Те са хормони, лекарства, свързани с диетата фактори и ваксини.
- ✓ Първична, вторична и третична (превенция на рецидив и втори малигнен тумор)

Br J Cancer. 2013 Jul 9; 109(1): 1–7. ; Cancer Growth Metastasis. 2014; 7: 19–25

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

**Първична и вторична превенция в онкологията**

Съвременната онкология е:

- ✓ предиктивна
- ✓ превантивна
- ✓ персонализирана - personalized cancer screening
- ✓ изискваща съучастие на пациента

J Prev Med Hyg. 2015 Mar; 56(1): E21–E27.

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ- Хемопревенция:**

- ✓ Соята съдържа фитопротеини с противовъзпалителна и антиоксидантна активност - луназин.
- ✓ Опасни храни: аспержите, морските дарове, картофите съдържат аспарагин.

**ПРОГНОЗА НА ВМЗ Е СВЪРЗАНА С РЕГИСТРИРАНИТЕ ГЕНЕТИЧНИ ОТКЛОНЕНИЯ – МНОЖЕСТВЕНИ И НЕБЛАГОПРИЯТНИ**

При t-MDS се регистрират по-често генетични отклонения

Blood 2015 126:5234;

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

Ефективни методи за превенция на свързани с терапията неоплазии са :

- ✓ **намаляване на интензивността на противотуморната терапия** (ограничаване на обема на ХТ и площта на лъчетерапия) **при пациенти с добра прогноза**
- ✓ **избягване на цитостатици с висок канцерогенен потенциал**

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

**1. Първична превенция:**

- ✓ Отказ от тютюнопушене, алкохол, контрол на наднормено тегло.
- ✓ При всички случаи с предразполагашо генетично увреждане с висок риск от ВМЗ се препоръчва **генетична консултация** и генетично тестване.
- ✓ Адекватни терапевтични съвети - да се избягва лъчетерапия при носители на мутация в TP53 и RB ген за ретинобластом.

J Prev Med Hyg. 2015 Mar; 56(1): E21–E27.

**ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ**

**Вторична превенция.** Специфични програми за диспансерно наблюдение:

- ✓ да се идентифицира таргетна група с висок риск, подлежаща на скрининг и потенциални биомаркери,
- ✓ подходящ скрининг-метод и времеви интервали според риска от ВМЗ (вид, локализация, период, генетичен профил) персонализиран скрининг
- ✓ внимание за очаквана продължителност на живота (внимание при млади пациенти!)
- ✓ преодоляване на психо-социалните бариери.

#### ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

- ✓ Програмите за ранно откриване са по-ефективни при неоплазии с дълга латентна фаза (солидни тумори) и неефективни напр. при левкемиите, които са с къса предклинична фаза и агресивен ход.
- ✓ Препоръки за проследяване в насока ВМЗ на преболедявали от белодробен и коло-ректален карцином, Ходжкинов лимфом.
- ✓ Жени, преболедували от ХЛ след лъчетерапия на гръден кош преди 30 г. възраст ежегодно трябва да се следят с мамография и MRI (American Cancer Society guidelines),

#### ПУБЛИКАЦИИ ПО ПРОБЛЕМА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ



ВUON. 2017 Nov-Dec;22(6):1378-1384.  
Carcinogenic potential of antitumor therapies - is the risk predictable?  
Nenova I, Grudeva-Popova J.

**Abstract**  
The growing number of successfully cured cancer patients has created a new field in oncogenesis. The life expectancy of such patients has increased, however this favorable event may create enough time for epigenetic events to occur which can cause a new carcinogenic event, i.e. a secondary malignancy. The terms in use are second.....

#### ПРЕВЕНЦИЯ НА ВТОРО МАЛИГНЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ

- **В заключение:** Рискът от ВМЗ е предсказуем и подлежи на контрол чрез персонализирано лечение на първото малигнено заболяване и адекватно наблюдение на преболедувалите. Съвременната превенция има възможности за намаляване на честотата и смъртността от малигнени заболявания.

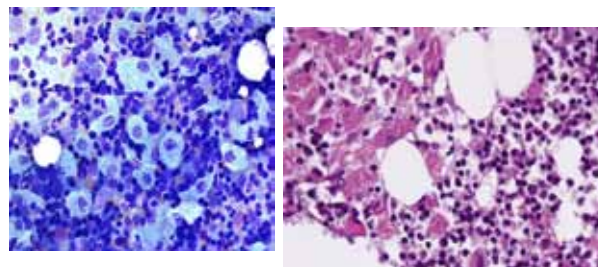
**Благодаря за вниманието!**



# БОЛЕСТ НА GAUCHER – ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

Емил Спасов

## Клетки на Gaucher



www.kaparcod.com

www.gymeric-surgery.com

### Болезн на Гоше тип 1-общ преглед

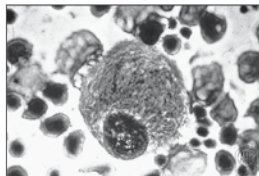
■ Една от най-честите лизозомни болести на натрупването, засягаща 1/50,000–1/100,000 души в общата популация и 1/500–1/1000 от популацията на Евреите Ашкенази.

■ Автозомно-рецесивно унаследяване

■ Дължи се от недостатъчност на ензима кисела β-glucosidase, който разгражда glucosylceramide (GL-1), основен компонент на клетъчните мембрани.

■ GL-1 се натрупва основно в макрофагите.

■ Диагностицира се чрез измерване активността на ензима кисела β-glucosidase в левкоцитите.



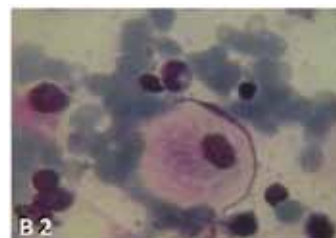
Gaucher Cell

Grabowski et al. *OMMBID Online*. 2011; Grabowski et al. *OMMBID Online*. 2014; Charrow et al. *Arch Intern Med* 2000; 160:2835.

### Микроскопски изглед на клетка на Гоше (в костен мозък) с увеличение MGG, X100

Клетки на Гоше-диаметър-20–100 μm-ексцентрично разположено ядро и увеличена цитоплазма с набразден изглед, наподобяващ нагъната цигарена хартия.

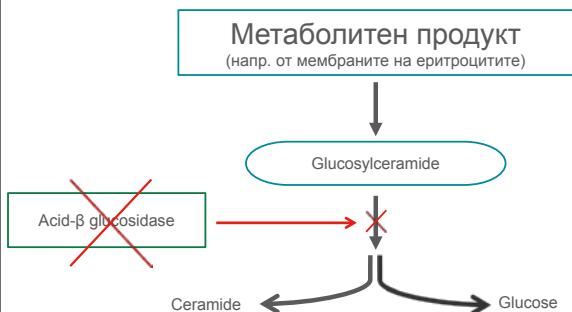
Наличие на увеличени лизозоми, съдържащи натрупан глюкозилцерамид



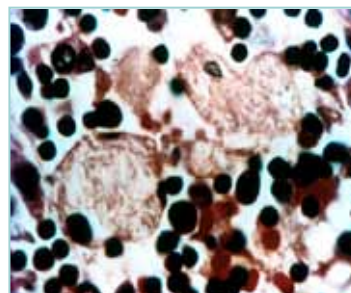
B 2

Cappellin. *European Oncology & Haematology*, 2015;11(1):15-20

### Генетично детерминирана редукция на активността на ензима кисела-β глюкозидаза



### Клетки на Гоше в слезката



### Патогенеза

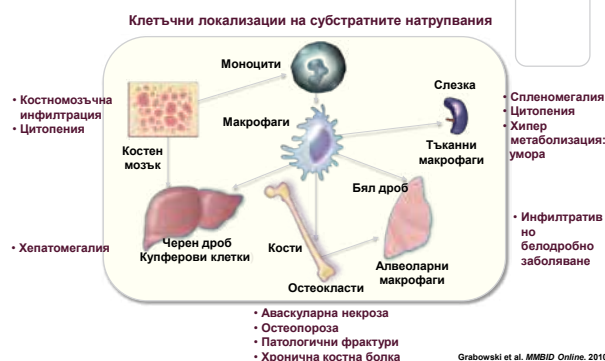
• Натрупване на неразграден глюкозилцерамид, и в по-ниска степен някои негови деривати, в лизозомите. Увеличава се размера на клетката.

Други възможни патогенетични механизми:

- Нарушаване на ключови клетъчни функции, включително, предаване на клетъчни сигнали, окислителни процеси и вътреклетъчен транспорт.
- Натрупаните липиди, имат директен ефект върху функциите на клетката: ефект върху хомеостазата на калций, образуването на свободни радикали и цитокинезата.

1. Kawanaka, T., Nakamura, S., Monoi, M., Yamaji, T., Takemitsu, H., Yano, H., Sabe, H., Yamamoto, A., Kawasaki, T. & Kozuami, Y. (2000) *Journal of Cell Biology*, 149, 943-950. Z. Oetler, M.W., Chau, K.Y., Gluck, C., Mehta, A., Hughes, D.A., Duchon, M., Wood, N.W., Hardy, J., Mack, C.J. & Schapiro, A.H. (2013) *Neurobiology International*, 62, 1-7. Z. Pothof, D., Trajkovic-Rodenas, S., Lipid-Europe, E., Sidransky, E., Schiffmann, R. & Fudenberg, A.H. (2005) Enhanced calcium release in the acute neurotoxic form of Gaucher disease. *Neurobiology of Disease*, 18, 83-88. 4. Deiker, N., van Duijn, H., Hekker, C.E., Overkleeft, H., Schep, S., Olthoff, K., van Breemen, M.J., Fentaz, M.J., Groener, J.E., Maas, M., Wiburg, F.A., Speijer, D., Tuijthof-Szarmanska, A., Mistry, P.K., Boot, R.G. & Aerts, J.M. (2011) Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*, 118, e118-e127.

### Клинична картина при болест на Гоше първи тип



Grabowski et al. *MMBID Online*. 2010.



**Болест на Гоше тип 1**  
Мултисистемно заболяване

Болестта може да се прояви със всеки от следните симптоми. Някои може да са сериозни, а други липсващи напълно.

Общи симптоми:

- Умора
- Петехии/кървене
- Менорагия
- Намален апетит
- Коремна болка

Костни болки(63%)  
Костни кризи(33%)  
Хепатомегалия (79%)  
Спленомегалия (87%)  
Анемия (64%)  
Тромбоцитопения (56%)  
Ерленмайерова колба деформитет (46%)

Патологични фрактури(15%)  
Ставна патология(8%)  
Остеонекроза (25%)  
Остеопения(42%)  
Инфилтрация на костен мозък(40%)

Charrow et al. Arch Intern Med. 2000; 160:2835. GD1=Gaucher disease type 1.

**Терапевтичен подход**

**Симптоматична терапия**

(напр., обезболяващи, ортопедични процедури, бифосфонати, желязо, В12, вит Д и т.н.)

**Специфична терапия**

Ензимозаместителна: imiglucerase (Cerezyme) и субстрат редуцираща терапия: Eliglustat (Cerdelga)

Това изследване показва, че комбинацията от специфична и симптоматична терапия може да подобри качеството на живот при пациенти с болест на Гоше тип 1. За повече информация относно специфичната терапия, от вас ще бъдат изисквани всички подробности за заболяването. Това ще позволи да се предоставят персонализирани препоръки за лечение. За повече информация относно специфичната терапия, от вас ще бъдат изисквани всички подробности за заболяването. Това ще позволи да се предоставят персонализирани препоръки за лечение. За повече информация относно специфичната терапия, от вас ще бъдат изисквани всички подробности за заболяването. Това ще позволи да се предоставят персонализирани препоръки за лечение.

**Оптимальното лечение включва комплексен подход и опитен мултидисциплинарен екип за проследяване и лечение**

**КРЪВНА ПРОБА ВЪРХУ ФИЛТЪРНА БЛАНКА**

Национална генетична лаборатория

**Cerdelga eliglustat**

Cerdelga е ефективна орална терапия, която променя начина на живот на пациентите с ГОШЕ тип 1

**Cerezyme imiglucerase**

Cerezyme е златният стандарт с недостатъчната база данни за ефективност и безопасност терапия

1. Cerdelga K011012015; 2. Mistry PK, et al. JAMA 2015; 313 (7): 695-700; 3. Cox TM, et al. Lancet 2015; Jun 13; 385(9988): 2355-62; 4. Ibrahim J, et al. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jun 27;8:17-9

1. Mistry et al. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1): 69-72; 2. Watzburg, et al. Bone Marrow Res. 2007;22:119-126; 3. Sims et al. Clin Genet. 2008;73:430-40; 4. Anderson et al. Pediatrics. 122:1162-1190; 2008; 5. Cerezyme K011012015

**Кои пациенти трябва да бъдат тествани?**

Пациенти със спленомегалия и/или тромбоцитопения, когато някои от следните заболявания бъде отхвърлено<sup>1,2,3,4</sup>:

- Хематологични онкологични заболявания
- Хемолитична анемия
- Таласемия
- Имунна тромбоцитопенична пурпура
- Спленомегалия дължаща се на портална хипертония
- Необяснено кървене или петехии
- Необяснена хиперферитинемия с нормална сатурация на трансферин

1. Mistry PK, et al. Am J Hematol. 2011;86(1):110-115; 2. Brown F, et al. Ann J Pediatr Hematol Oncol. 2013;34(1):173-179; 3. Gralowski GA, Palfrey GA, Koloski EH. Gaucher Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. eds. Molecular Basis of Inherited Disease. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971606/pdf/9780071634426\_ch043.pdf; 4. Thomas AD, et al. Blood Cells Mol Dis. 2013;39(3):212-217

**Cerezyme: Навлизане в лизозомите на макрофагите и разграждане на натрупания субстрат**

Gaucher cell

Treatment Basics

**Лечение на болест на Гоше-история**

1980: 1983: First patient with GD1 treated at NIH with glucocerebrosidase purified from human placenta

1985: Glucocerebrosidase gene (GCB) cloned and mapped to chromosome 1q21<sup>1,2</sup>

1990: 1991: First placental-derived glucocerebrosidase ERT approved in US and EU (alglucerase)

2000: 2003: First SRT approved in patients with GD1 for whom ERT is not an option (miglustat)

2003: IND filed for GZ-112638 (eliglustat)

2010: 2010: FDA, EMA approval of velaglucerase alfa

2012: FDA approval of taliglucerase alfa

2014: 2014: First approval of First-line SRT eliglustat (US) for adults with GD1

2015: 2015: Approval of Eliglustat in EU for adults with GD1

1. Sorge et al. PNAS 1985;82:7269-7293; 2. Ginis et al. PNAS 1985;82:7101-7105; GD1=Gaucher disease type 1; IND=Investigational New Drug; ERT= enzyme replacement therapy; SRT=substrate reduction therapy \*Who are extensive, intermediate or poor CYP2D6 metabolizers (>90% of patients)

**Eliglustat-механизъм на действие Gaucher Disease Type 1**

Cerdelga (eliglustat)

Glucosylceramide Synthase

Ceramide + Glucose → Glucosylceramide

Acid β-glucosidase Deficient in Gaucher disease

Enzyme Replacement Therapy

Adapted from Shayman, Drugs Future. 2010; 35:613-20.

### Cerdelga Клинични проучвания

PHASE 2 (NCT00358150) N=26	ENGAGE (NCT00891202) N=40	ENCORE (NCT00943111) N=159	EDGE Lead in Period (NCT01074944) N=170
Отворена мултицентрово проучване за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката при нелекувани пациенти с Болест на Гоше -12 месечен анализ с продължение за 4 години.	Мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебоконтролирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на Cerdelga при нелекувани пациенти с Гоше тип 1 над 18 години – 9 месеца + 18 месеца продължение.	Мултицентрово, рандомизирано, Церезим контролирано проучване относно възможността Cerdelga да поддържа параметрите при Церезим стабилизирани пациенти, които са достигнали целите на терапията в продължение на 3 години преди това. 12 месеца + 2 години	Мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с цел да сравни различни дозови режими на Cerdelga при стабилизирани пациенти с тип 1- 12 месеца + неприключила още продължение

GD1=Gaucher disease type 1; ERT=enzyme replacement therapy

### Дизайн и крайни точки

#### Ефикасност

**Първични:** Обем на слезка (% промяна)

**Вторични**

- Хемоглобин ( абс. промяна в g/dL)
- Обем черен дроб (% промяна)
- Тромбоцити (% change in 10<sup>9</sup>/L)

**Третични**

- Ключови биомаркери\*
- Костно здраве (BMV, BMD)
- Свързани с Гоше оценки


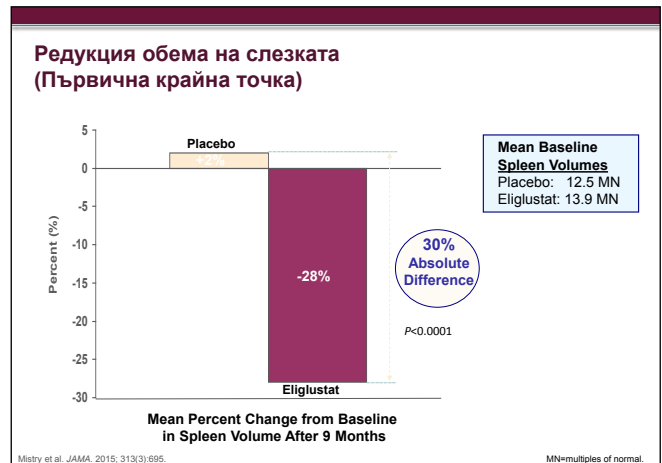
#### Безопасност

- Странични действия съобщаване (тежест, сериозност, свързаност с лечението)
- Преглед
- Лабораторни изследвания и ЕКГ

\*Mistry et al. JAMA. 2015; 313(3):695.

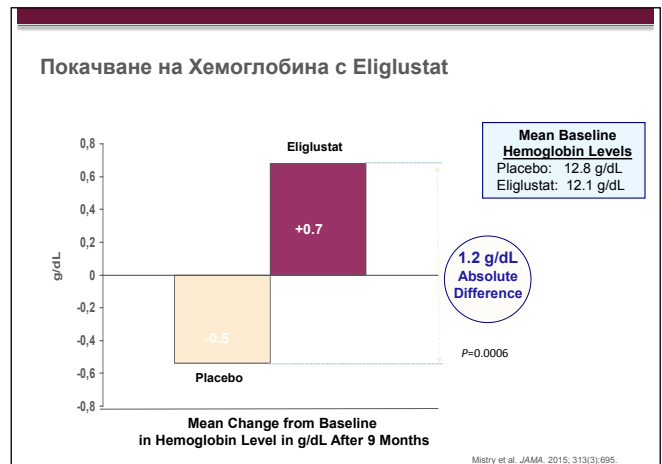
### ENGAGE – 3 фаза, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, мултицентрово

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Eliglustat in Patients with Gaucher Disease Type 1 (ENGAGE): **Резултати след 9 месеца лечение**

### Центрове и изследователи ENGAGE

- North America:** Dominick Amato, Canada; Sarit Assouline, Canada; Manisha Balwani, USA; Majed Dasouki, USA; Pramod Mistry, USA; Seymour Packman, USA; Gregory Pastores, USA; Suma Shankar, USA; Andres Ortega, Mexico; Maria-Helena Solano, Colombia
- Europe:** Evgeni Hadjiev, Bulgaria; Elena Lukina, Russia; Atul Mehta, United Kingdom
- Other Regions:** Hagit Baris, Israel; Marie-Françoise Ben Dridi, Tunisia; Sumita Danda, India; Marwan Ghosn, Lebanon; Milan Petakov, Serbia

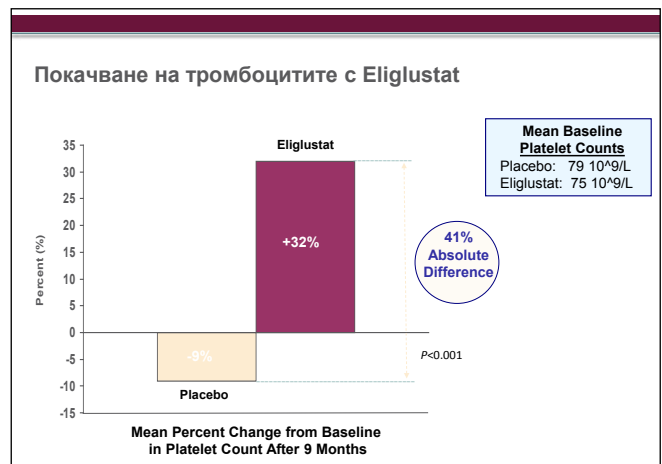


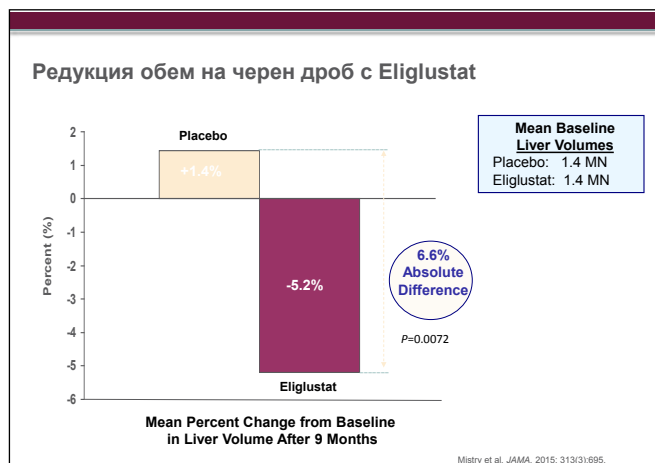
### ENGAGE: Многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано изпитване (нелекувани пациенти)

Key Inclusion Criteria	Key Exclusion Criteria	Stratification
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 16 years of age</li> <li>Splenomegaly</li> <li>Thrombocytopenia and/or anemia*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Splenectomy</li> <li>SRT within 6 months</li> <li>ERT within 9 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spleen: ≤20 &gt;20 MN</li> </ul>

\*Platelet count: 50,000–130,000 mm<sup>3</sup>; Hemoglobin: Females, 8.0–11.0 g/dL; Males, 8.0–12.0 g/dL. BID=twice daily; ERT=enzyme replacement therapy; MN= multiples of normal; SRT=substrate reduction therapy.

Mistry et al. JAMA. 2015; 313(7):695; Mistry et al. LDN WORLD 2017 (poster)

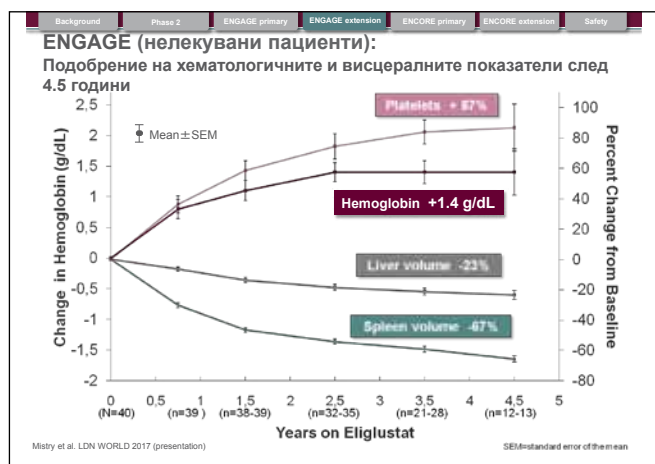




### Обобщение

**ENGAGE - Фаза 3 плацебо-контролирано изпитване при нелекувани преди това пациенти**

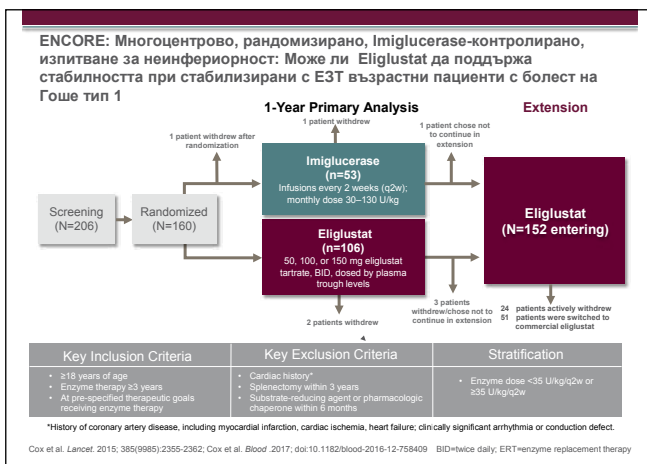
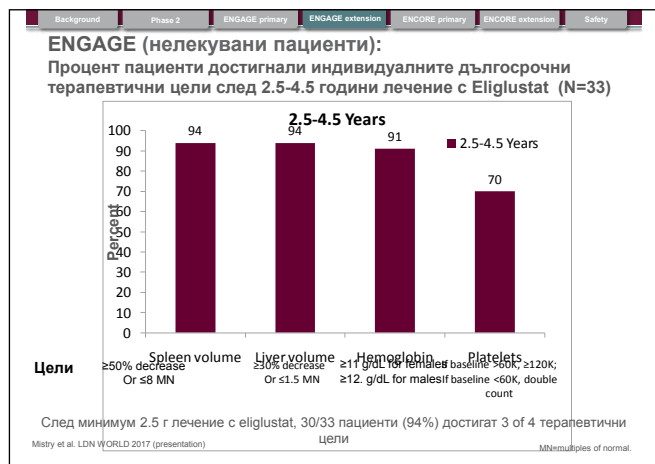
- Анализа на 9 месец показва статистически и клинично значимо подобрение в показателите при лекуваните с eliglustat пациенти, но не и в групата на плацебо, по отношение на обем на слезка, черен дроб, нива на хемоглобин и тромбоцити.
- Анализа след 4.5 години показва продължаване и поддържане на подобрението в хематологичните, висцералните, костните показатели и характерните биомаркери.
- Eliglustat е показал добра поносимост, повечето нежелани реакции са били леки до средно тежки и са били оценени като несвързани с лечението. Няма пациенти, отпаднали от изпитването поради нежелани реакции



### ENCORE фаза 3 рандомизирано отворено, сравнително с Imiglucerase (при пациенти стабилизирани с ЕЗТ)

(Eliglustat vs imiglucerase)

- Последен анализ (до 4 годишно лечение с Eliglustat)



### ENGAGE (нелекувани пациенти)

Обобщение на данните за безопасност

- Данните представят 155 пациенто-години експозиция на Eliglustat
- Нито един пациент не е отпаднал от проучването поради нежелано събитие
- 99% от нежеланите събития са били леки (80%) или средно-тежки (19%)
- 83% от нежеланите събития не са оценени като свързани с лечението
- Като свързани с терапията събития са оценени при повече от 2 пациенти
  - Главоболие (при 4 пациенти)
  - Раздуване на стомаха и диспепсия (3 пациенти)
  - Диария, коремни болки, замаяване, атрио-вентрикуларен блок 2ра степен, сухота в устата, гадене (2 пациенти)
- 5 пациента са съобщили за общо 7 сериозни нежелани реакции;
  - 1 от тях е оценено като свързано с терапията.

Mistry et al. LDN WORLD 2017 (presentation)

### ENCORE – показатели оценявани на първата година

Ефикасност	
Първична крайна цел	Вторични крайни цели
<p><b>% of Patients Stable in All 4 Parameters Below</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin level does not decrease &gt;1.5 g/dL from baseline</li> <li>• Platelet count does not decrease &gt;25% from baseline</li> <li>• Spleen volume (MN) does not increase &gt;25% from baseline</li> <li>• Liver volume (MN) does not increase &gt;20% from baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMD: femur and lumbar spine total T- and Z-scores</li> <li>• Spleen volume (MN)</li> <li>• Hemoglobin concentration</li> <li>• Liver volume (MN)</li> <li>• Platelet count</li> <li>• Quality of life measures</li> </ul>
Безопасност	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuous adverse-event reporting (severity, seriousness, treatment relatedness)</li> <li>• Physical examination</li> <li>• Scheduled laboratory and electrocardiographic evaluations</li> </ul>	

Cox et al. Lancet. 2015;385:2355.

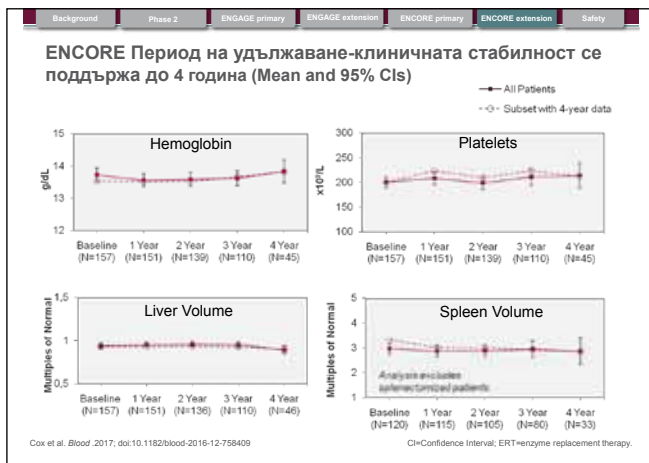
BMD=bone mineral density; ERT=enzyme replacement therapy; MN= multiples of normal.



### Обобщение

**ENCORE - Фаза 3 imiglucerase-контролирано изпитване за неинфериорност при стабилизарни с ЕЗТ пациенти.**

- Eliglustat показва не по-малка ефикасност от imiglucerase в поддържането на клинична стабилност (комбинирана крайна точка - слезка, черен дроб, хемоглобин, и тромбоцити) в анализа след 1 година.
- Клиничната стабилност се запазва след 4 годишно лечение с Eliglustat, по отношение на висцералните, хематологичните, костните показатели, както и показателите за качество на живот.
- Eliglustat е показал добра поносимост, повечето нежелани реакции са били леки до средно тежки и са били оценени като несвързани с лечението. 4 пациенти, отпаднали от изпитването поради нежелани реакции, оценени като свързани с лечението.



### Комбиниран обобщен анализ на нежеланите събития

- Обобщен анализ на данни от 223 пациента, включващи 747 пациенто-години на експозиция с eliglustat в условията на клинични изпитвания.
- 15 (7%) пациента са имали нежелани събития, които са довели до отпадане от проучването; от тях 5 пациента (2%) са имали нежелани събития, оценени като вероятно свързани с лечението.
- В изпитванията фаза 2, ENGAGE и ENCORE повечето нежелани събития са били:
  - Леки или средно тежки
  - Не сериозни
  - Оценени като несвързани с лечението от лекуващия лекар
  - Не са довели до отпадане от проучването

Cox et al. Blood 2017; Mistry et al. JAMA 2015; Mistry et al. LDN WORLD 2017 (poster); Lukina et al. Blood 2010; Hou et al. LDN WORLD 2017 (poster).

Background Phase 2 ENGAGE primary ENGAGE extension ENCORE primary ENCORE extension Safety

### ENCORE-обобщение на резултатите за безопасност след 4 години

- Данните представят 511 пациенто-години лечение с Eliglustat
- 12 пациента (8%) са имали нежелано събитие, довело до оттегляне от проучването, като при 4 пациенти (3%) нежеланото събитие е било оценено като свързано с лечението.
- Повечето нежелани събития са били леки (74%) или средно тежки (23%) и повечето не са били свързани с терапията
- Свързани с терапията нежелани събития са били съобщени при 5% от пациентите
  - Болка в горната част на корема (7% от пациентите)
  - Артралгия, диспепсия (всяко при 6% от пациентите)
  - Умора, гастрит, диария, промени в невरोпроводимостта (5% от пациентите)
- 27 пациента (17%) са съобщили поне едно сериозно нежелано събитие, повечето от които са били оценени като несвързани с изпитваното лекарство
- Няма смъртни случаи

Cox et al. Blood. 2017; doi:10.1182/blood-2016-12-758409 ERT=enzyme replacement therapy.



## СЕСИЯ 3-Б

**Модератори: Д-р Димитрина Константинова, Доц. Атанаска Еленкова**

- ▶ **Тройно негативен карцином на гърдата при млада жена – диагностични и терапевтични проблеми**  
**Е. Порязова**
  
- ▶ **EPAS1 p.M535T мутация при българска фамилия с конгенитална еритроцитоза**  
**В. Шиваров**
  
- ▶ **Ефект на полиморфизми в гени от пътя на метотрексат върху токсичността и ефективността му при пациенти със онкохематологични заболявания. Предварителни резултати.**  
**Х. Иванов**
  
- ▶ **Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК**  
**З. Хамуге**
  
- ▶ **Молекулна диагностика на онкологични заболявания с различен генетичен таргет**  
**А. Кавръкова**
  
- ▶ **Генетични варианти в древни ДНК проби, асоциирани с предразположеност към заболявания**  
**Д. Нешева**

## ТРОЙНО НЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА ПРИ МЛАДА ЖЕНА – ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Елена Порязова, Мария Стратиева,  
Евгений Попов, Татяна Апостолова

### Въведение:

- Карциномът на млечната жлеза (КМЖ) е проблем с огромна социална значимост.
- След широкото навлизане на генетичния анализ се установи, че карциномът на млечната жлеза е хетерогенно заболяване с разнообразна молекулярна и биологична характеристика.
- Въвежда се нови типове с определена диагностична и прогностична стойност.

- Според резултатите от генетичното изследване са описани различните подтипове на този тумор: два базалноклетъчни (BL1, BL2), имуномодулиран (IM), мезенхимален (M), мезенхимално-стволов (MSL), луминален-андроген рецепторен (LAR).
- Всеки от тези подтипове се характеризира с определени биомаркери, активиране на различни сигнални пътища, което е предпоставка за специфична прицелна терапия.

### Въведение:

- Един от тях е тройно негативният карцином на млечната жлеза, характеризиращ се с ER, PR, HER2 негативен статус.
- Първите съобщения за него са публикувани през 1997 г., но едва през 2002 г. се отделя като самостоятелен тип КМЖ.

### Собствено наблюдение:

- Представяме случай на пациентка на 38 години, постъпила в хирургично отделение по повод на фебрилитет, болки, подуване и зачервяване в областта на лявата гърда.
- Извършена е оперативна интервенция с ексцизия на тумора, биопсично, имунохистохимично и генетично изследване.

- Биологичната характеристика на този вид тумор непрекъснато се обогатява.
- Доказано е, че съществува значително припокриване между ТНКМЖ и базалноклетъчният рак, но те не са идентични.
- Причината за хетерогенността е различната генна експресия.

### Собствено наблюдение:

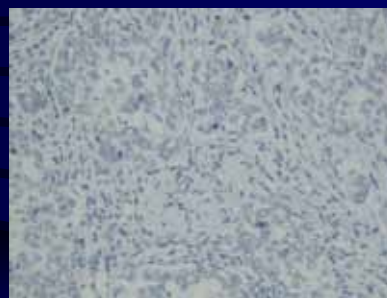
- При клиничното изследване се намира плътна мекотъканна туморна маса, инфилтрираща горен външен квадрант на лявата млечна жлеза, с размери 3-4 см.
- Кожата над тумора е променена, оточна, зачервена, болезнена.
- Туморът е слабо подвижен и прораства околните тъкани.

**Биопсично изследване:**

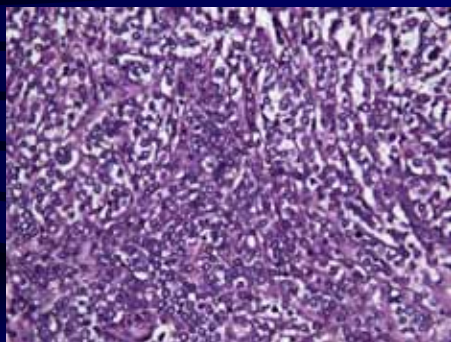
- **Макроскопски** - плътен, белезникав възел, около 4см., с неясни граници.
- **Микроскопски** – извърши се гефривно изследване: инвазивен дуктален карцином с изразен клетъчен атипизъм, G3, ниско диференциран
- Последвалото биопсично изследване потвърди поставената диагноза.
- Изследвани са 12 броя лимфни възли, без метастази.

**ИХХ и генетично изследване**

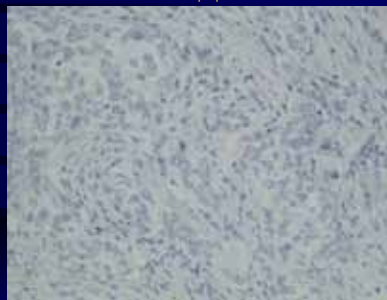
- Касае се за тройно-негативен инвазивен дуктален карцином, Ki-67 положителен, с положителна BRCA1 мутация.

**Макроскопски вид на тумора****Имунохистохимично изследване:**

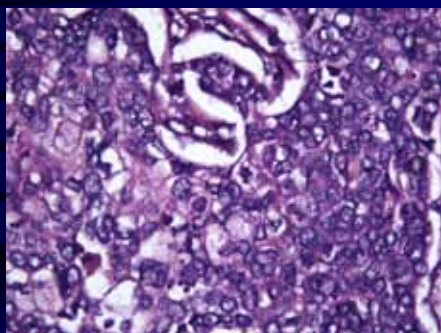
ER, X 100 негативен резултат

**Биопсично изследване**

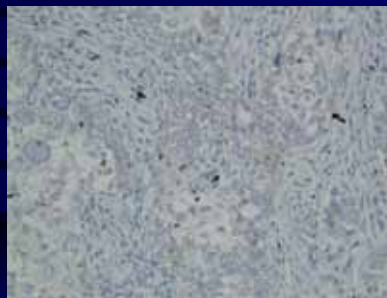
Хематоксилин-Еозин, X 40

**Имунохистохимично изследване:**

PR, X 100 негативен резултат

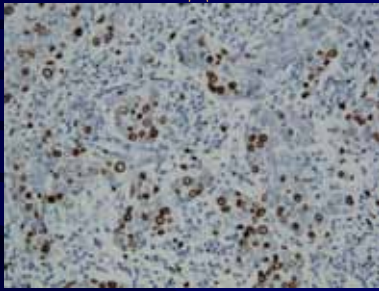
**Биопсично изследване**

Хематоксилин-Еозин, X 100

**Имунохистохимично изследване:**

HER2, X 100 (1+) - негативен резултат

### Имунохистохимично изследване:

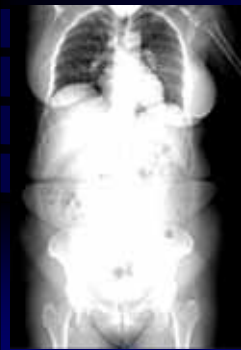


Ki 67, X 100 положителен в повече от 30% от туморните клетки, висока пролиферативна активност

### Честота

- 70% от случаите с рак на гърдата са положителни за естрогернови и/или прогестеронови рецептори, а 20% - за HER2 рецептори.
- Останалите 10 до 20% от случаите на рак на гърдата са тройно-негативни.

### Компютърно аксиална томография с контраст преди ХТ



Състояние след секторална резекция на лява млечна жлеза. Контрастно КТ изследване на гръден кош, корем и малък таз-без метастази. Фиброзно уплътнена тъкан вляво аксиларно, с минимално ограничена течна колекция-лимфоцеле.

- Всяка година в света умират 500 000 жени от рак на гърдата, като от тях 150 000 са с ТНКМЖ, което се дължи на резистентността на този тип карцином към адювантна таргетна терапия.

### Постоперативна химиотерапия

- Проведени са 2 курса ХТ по схема с Epirubicin и Cyclophosphamide с добра поносимост, без странични ефекти.
- Предстои рестадиране след 3-4 курс ХТ

- По отношение на възрастовото разпределение на ТНКМЖ се открояват два пика – засягат се пременопаузални жени или жени над 70 годишна възраст.
- По-често пациентките с ТНКМЖ са от афро-американски произход. Често се наблюдава генетична предиспозиция.

### Какво представлява тройно-негативният карцином на гърдата?

- Тройно-негативният карцином на млечната жлеза (ТНКМЖ) е част от групата подтипове на рака на гърдата, характеризираш се с липса или оскъдно количество естрогенови, прогестеронови и HER2 рецептори, което го прави резистентен към хормонална терапия.

### ХЕТЕРОГЕННОСТ НА ТРОЙНО-НЕГАТИВНИЯ РАК НА ГЪРДАТА

Особености	По-лоша прогноза	По-добра прогноза
Възраст на пациентката	Млада	Напреднала
Стадий на заболяването в момента на диагностициране	Напреднал	Начален
Скорост на растеж	Бърз растеж	Бавен растеж
Първа локализация на метастазите	Черен дроб и мозък	Кости и лимфни възли
Индекс на телесната маса	Висок	Нисък
Раса	Пациентки от афро-американски произход	Пациентки от Европейската раса



## Хистологични особености

- Не съществуват стигми, които да отдиференцират ТНКМЖ от останалите типове при стандартно хистологично изследване.
- Диагнозата е имунохистохимична.
- Съществуват някои белези, които могат да насочат патологоанатома към този тип карцином.

## Обсъждане

- ТНКМЖ е един от най-агресивно протичащите подтипове карцином на млечната жлеза.
- Задълбоченото му изследване би довело до детайлизиране на неговата молекулярно-биологична характеристика и би подобрило ефекта от лечението и прогнозата.

## Особености на ТНКМЖ

- Най-често ТНКМЖ се представя под формата на инвазивен дуктален карцином, със степен на диференциация 3 или по-ниско диференциран. Характерни са атипични клетки с плеоморфни ядра и с висок митотичен индекс.

## Обсъждане

- Отдиференцирането на най-важните прогностични фактори в клинично-патологичен аспект е в основата на успеха от лечението.
- Генетичният анализ е най-авангардното изследване не само при този тумор. Той доказва, че причината за голямата палитра от изменения се дължи на богатата гама от генетични промени.

- Често в централната част на тумора се наблюдава некроза.
- За стромата на ТНКМЖ е характерна пролиферацията на фиброзна тъкан, докато при не-ТНКМЖ по-често се развива хиалиноза.
- Типична особеност на ТНКМЖ е лимфоцитната инфилтрация в стромата на тумора и перилобуларната лимфоцитна инфилтрация в околната мастна и фиброзна тъкан.

## Обсъждане

- Установената голяма хетерогенност в групата на тройно негативния карцином на млечната жлеза води до много препятствия в неговото лечение.
- Изследването на нови и нови молекулярни белези довежда до оформяне на нови подтипове тумори.
- Това обаче затруднява още повече както диагностиката, така и лечението.

- ТНКМЖ може да бъде разделен на няколко хистологични подтипа.
- Най-често срещаният е базално-подобен.
- По-редки варианти са секреторен, аденокистичен, адено-сквамозен, медуларен, метапластичен подтип на ТНКМЖ.
- Те обикновено са с по-добра прогноза.

## Обсъждане

- Тройно негативният карцином на млечната жлеза се характеризира с висока химиочувствителност.
- Към настоящия момент стандартната химиотерапия намира основно приложение при лечението в комплекс с останалите методи.

## Прогноза

- По отношение на прогностичните фактори най-важните от тях са:
- размера на тумора
- наличие на метастази дори в 1 лимфен възел
- степен на диференциация на туморните клетки, т.н. малигненост

## Заклучение

- Съвременната онкологична наука се стреми да прилага индивидуален подход към всеки пациент, което налага точна диагноза, правилен избор на лечение и алгоритъм на проследяване.



# EPAS1 P.M535T МУТАЦИЯ ПРИ БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С КОНГЕНИТАЛНА ЕРИТРОЦИТОЗА

Велизар Шиваров

## Живот и Здраве в Античността



## Живот и Здраве днес



## Анамнеза

- ✓ Жена на 44 години, насочена през м. 04. 2015 г.
- ✓ Оплакване от главоболие, неразположеност, сърбежи по цялото тяло, еритемно-папуларен обрив по гърба
- ✓ 2 деца от 2 нормално протекли бременности
- ✓ Без известни съпътстващи заболявания
- ✓ Отрича прием на медикаменти
- ✓ Непушач
- ✓ Известни повишени нива на Hgb от 2005 г. непосредствено преди втората бременност
- ✓ Съобщава за брат и баща с повишен Hgb. И двамата с епизодични флеботомии и кръвопускане с пиявици. Изследвани за JAK2 V617F мутация – негативни.

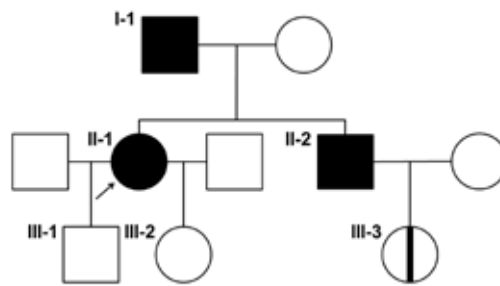
## Физикален преглед

- ✓ Нормално физическо и психическо развитие
- ✓ Плеторичен фасиес, без цианоза
- ✓ Дребни, сърбящи, червени папули и пустули по гърба
- ✓ Нормално дишане с честота 18/min
- ✓ Нормално ЕКГ, RR 110/70 mmHg
- ✓ Без хепато/спленомегалия

## Лабораторни изследвания

Април 2015	Юли 2015	Януари 2005
WBC 9.0 G/L	WBC 4.5 G/L	WBC 5.5 G/L
Hgb 180 g/L	Hgb 153 g/L	Hgb 184 g/L
Hct 51.4%	Hct 48.9%	Hct 52.5%
RBC 5.6 T/L	RBC 5.58 T/L	RBC 5.55 T/L
PLT 236 G/L	PLT 261 G/L	PLT 277 G/L
LDH 474 U/L	Еро 19.13 mU/ml (2.59-18.50)	RBC volume 37 ml/kg (20-30)
AST 16 U/L		HbA2 2.71% (2-4)
ALT 9 U/L		HbF 1.2% (<2%)
GGT 6 U/L		pO2 117.5 mmHg
Total Bil 13.5 umol/l		O2 sat 98.7%
Glucose 5.33 mmol/l		pH 7.47
Cr 70 umol/l		pCO2 26.6 mmHg
ESR 2 mm/h		
aPTT 25.6 s		
INR 0.95		

## Родословно дърво Автозомно доминантно унаследяване



Alaikov et al. Hematology (2016)

## Обобщение на фамилната история

Член	Пол	Възраст	Диагноза	RCM (mmHg)	Hgb AZ (%)	Hgb F (%)	Hgb E (%)	Hct (%)	RBC (x10 <sup>12</sup> /L)	MCV (fL)	MCH (pg)	WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	PLT (x10 <sup>9</sup> /L)	Сурови Еро (mg/dl)	Hb-индекс (pg/M)	Нива на Hgb (g/dl)	Глобино ТЕС на ТЕС (%)	Глобина на ТЕС	ПАК
I-1	Мъч	42	1987	48 (25-32)	2.18	1.5	102	53.8	6.53	82.4	25.4	5.5	100	195.87 (8.7-24.5)	205	65	676	2006	Отрицателен Епид
I-1	Жена	34	2005	37 (20-30)	2.71	1.2	153	48.9	5.58	87.6	27.4	4.5	261	19.13 (2.59-18.5)	177	51.4	Нива	NA	Отрицателен мис Епид
I-2	Мъч	26	2007	-	-	-	211	59.3	6.34	93.5	33.3	6.3	107	7.3 (2.59-18.5)	211	59.3	Нива	NA	Отрицателен мис Епид
II-1	Мъч	22	2016	-	-	-	166	50	5.2	96.2	31.9	6.31	281	-	NA	NA	Нива	NA	-
II-2	Жена	9	2016	-	-	-	136	41	4.54	91.4	28.9	10	333	-	NA	NA	Нива	NA	-
II-3	Жена	4	2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA	Нива	NA	-

Alaikov et al. Hematology (2016)

### Диференциална диагноза на еритроцитозата

Bento et al. MPN Euronet (2015)

### EPAS1 (HIF2A) мутации

Percy et al. Blood (2008)  
Bento et al. MPN Euronet (2015)

### Генетично изследване

Alaikov et al. Hematology (2016)

### Заклучения

1. Фамилната еритроцитоза не е неочаквана диагноза
2. Фамилната еритроцитоза не е невъзможна диагноза
3. Насоченото генетично изследване може да идентифицира и пациенти в риск
4. Множество открити въпроси, като:
  - ✓ Каква е най-подходящата стратегия за профилактика на тромбозата?
  - ✓ Има ли повишен риск при тези пациенти от развитие на пулмонална артериална хипертония и солидни тумори?

### Лечение и проследяване

- ✓ 2 кръвопускания през м. 04. 2015 г. Нст до 45.8%.
- ✓ Отказва приема на аспирин
- ✓ Проследяване на всеки 3 месеца до м. 04. 2016 г., когато са правени още 2 кръвопускания, още едно през м.04. 2017 г.
- ✓ Бащата и братът също са хоспитализирани неколкратно при нас и подлагани на кръвопускания. Бащата беше оставен на антикоагулантна терапия с аценокумарол (INR 2.0-3.0).

### Има надежда дори за обикновения лекар в морето от генетични данни

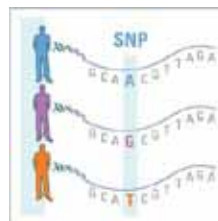
### Вътреклетъчна сигнализация при хипоксия

Patnaik MM et al. Leukemia (2009)

# ЕФЕКТ НА ПОЛИМОРФИЗМИ В ГЕНИ ОТ ПЪТЯ НА МЕТОТРЕКСАТ ВЪРХУ ТОКСИЧНОСТТА И ЕФЕКТИВНОСТТА МУ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ.

Х. Иванов, А. Линев, И. Желязков, Е. Белева, Ж. Груева-Попова, В. Стоянова

Генетичните полиморфизми в гени, кодиращи протеини, участващи във фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на метотрексата, могат да доведат до вариабилност в ефикасността и токсичността му при пациентите на терапия.



**Метотрексатът** (Methotrexate (MTX)): 2,4-диамино-N10-метилпропилглютаминова киселина е структурен аналог на фолиевата киселина и се използва често в лечението на:

- различни видове онкологични заболявания (напр. ALL, агресивен NHL, остеосарком, рак на гърдата, колоректален рак, рак на главата и шията);
- аутоимунни заболявания (напр. ревматоиден артрит, болест на Crohn, псориазис);
- срещу реакция на отхвърляне на трансплантата при трансплантация на хематопоетични клетки.

Метотрексат (MTX)

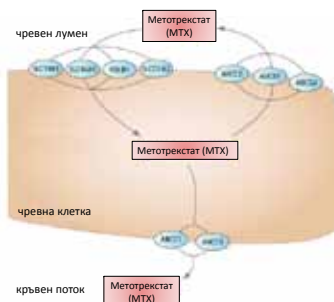


Фолиева к-на (витамин В9)

Индивидуалната вариабилност във фармакокинетиката на метотрексата може да бъде обяснена частично, чрез генетичните полиморфизми в мембранните транспортни протеини с афинитет към метотрексат

В стомашно-чревния тракт метотрексатът се абсорбира чрез активен транспорт, медиран от редуцирания фолиев транспортен (SLC19A1) и от протонно свързания фолиев транспортен SLC46A1 (HCP1, PCFT) разположени в апикалната мембрана на ентероцитите

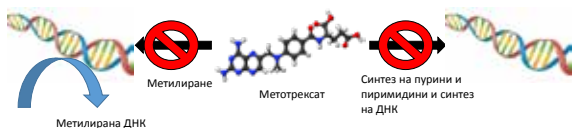
**Фармакокинетиката**



PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics, 2011. Mikkelein Torben S et al. PMID 21337831

Поради способността си да инхибира ензимите, участващи в метаболизма на клетъчния фолат, MTX води до инхибиране на синтеза на прекурсори на пурини и пиримидини, предотвратявайки синтеза на ДНК и РНК в бързо делящите се клетки.

Метотрексатът причинява и дефекти в процеса метилиране (Chan and Cronstein, 2013).



Освен това бионаличността на метотрексата след перорално приложение може да бъде повлияна от ABC транспортерите, които могат да изведат метотрексата от ентероцитите обратно в чревния тракт (ABCC2, ABCB1 и ABCG2) или в кръвта (ABCC1 и ABCC3)

**Фармакокинетиката**



PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics, 2011. Mikkelein Torben S et al. PMID 21337831

**Токсичност**

MTX-индуцираната токсичност може да бъде причина за прекъсване или спиране на лечението, което може да повиши риска от рецидив. Основната токсичност на MTX засяга костния мозък и стомашно-чревната система.

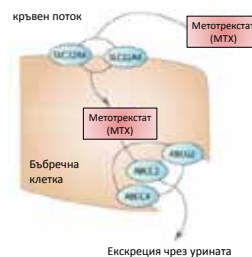
Може да се наблюдава:

- потискане на костния мозък, водещо до левкопения, тромбоцитопения, анемия и мегалобластна анемия.
- орални и чревни мукозити
- стоматит, загуба на апетит, гадене, повръщане, диария
- остро или хронично увреждане на черния дроб
- бъбречна недостатъчност
- токсичност в централната нервна система
- кожни реакции

са по-редки нежелани реакции

**Фармакокинетиката**

Системният клирънс на метотрексата се извършва главно чрез бъбречна гломерулна филтрация и активна секреция във проксималните тубуларни клетки. Няколко бъбречни, транспортни протеина имат афинитет към метотрексата (SLC22A6, SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2 и ABCC4). Единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) в ABC2 са свързани със забавен клирънс на метотрексат.



PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics, 2011. Mikkelein Torben S et al. PMID 21337831

Метотрекстат навлиза в хепатоцита, чрез **SLC01B1** и **SLC01B3** транспортери. Повечето от метотрекстатът в хепатоцитите постъпва отново кръвообращението чрез транспортни протеини (**ABCC3** и **ABCC4**) разположени в базолатералната мембрана, и само малка част от метотрекстата се екскретира в жлъчните пътища от **ABCC2** и **ABCB1** транспортери.

кръвен поток

Метотрекстат (MTX)

хепатоцит

Екскреция чрез жлъчка

PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics. 2011. Mikkelson Torben S et al. PMID 21317831

*Оценка на полиморфизмите на генните участъци във фармакокинетиката на метотрекстата.*

**SLC19A1** – Преносител на разтворено вещество 19A1, тривиално наречен редуциран носител на фолати (RFC) е разположен в хромозома 21q22.3, кодира основен транспортер на фолати и антифолати в клетката. Най-често изследваният полиморфизъм в **SLC19A1** е rs1051266 (G80A) във вторият екзон на гена, който води до аминокиселинно заместване на аргинин с хистидин (H278) в трансмембранен домен 1 (TMD1), регион асоцииран със свързването на субстрата се очаква да промени транспортните свойства на протеина.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последствия	Проучване
SLC19A1	80G>A	rs1051266	Намалва афинитета на транспорттеера; Намален транспорт на MTX в клетката	Faganel Kotnik B et al. 2011; PMID: 21509569

Пациентите с рак и с AA генотип, които са лекувани с метотрекстат, могат да имат повишена вероятност за лекарствена токсичност в сравнение с тези с GG или AG генотип, по-лош отговор в сравнение с тези с GG генотип и повишени концентрации на метотрекстат в сравнение с тези с GG или AG генотип.

Тези асоциации открити във всички проучвания.

*Фармакодинамика*

Фармакодинамичният профил на метотрекстата може до голяма степен да се обясни с взаимодействието му с ензимите във метаболитния път на фолиевата киселина. При концентрации на извънклетъчен метотрекстат под 20 µmol / l, метотрекстатът навлиза в раковите клетки главно чрез редуцирания носител на фолат (**SLC19A1**), а еfluxка през клетъчната мембрана се медуира от различни ABC транспортери. Полиморфизми в тези гени могат да доведат до резистентност на раковите клетки.

Метотрекстат (MTX)

SLC19A1

Метотрекстат (MTX)

PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics. 2011. Mikkelson Torben S et al. PMID 21317831

*Оценка на полиморфизмите на генните участъци във фармакокинетиката на метотрекстата.*

**SLC46A1** кодира трансмембранен протонно свързан фолатен транспортен протеин, който улеснява движението на фолатите и антифолатни субстрати през клетъчните мембрани.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последствия	Проучване
SLC46A1	G>A в 3' UTR	rs2239907	G хомозиготите показват връзка с обща токсичност на MTX. Въпреки това, ефектът на този SNP във функцията на транспортатора понастоящем е неизвестен.	Lima A et al. 2014; PMID: 25124723

Този полиморфизъм се намира в 3'UTR област, за която се счита, че е важна за стабилността, локализацията и транслацията ефективност на иРНК (Lynch et al., 2005) и затова се счита за потенциално функционален SNP. Ефектът на този SNP в функцията на транспортатора в момента е неизвестен. SLC46A1 се експресира главно в апикална мембрана на ентероцитите, но също така може да се намери в други клетки (Qiu et al., 2006). Lima A et al. изказват хипотеза, че GG генотип може да осигури увеличен инфлукс, водещ до по-висока бионаличност и по-висока експозиция на MTX в тъканите и следователно до по-висока токсичност.

*Фармакодинамика*

Вътре в клетките метотрекстатът се превръща в активен метотрекстат полиглутамат (MTXPGs) чрез фолатполиглутаматната синтетазата (FPGS), която добавя глутаматови остатъци към метотрекстата.

Основното действие на метотрекстата е инхибирането на ензима дихидрофолат редуктаза (**DHFR**), който превръща дихидрофолата в тетраhydrofolat (THF).

PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics. 2011. Mikkelson Torben S et al. PMID 21317831

*Оценка на полиморфизмите на генните участъци във фармакокинетиката на метотрекстата.*

**ABCB1** - Свързаният с мембраната протеин, кодиран от този ген, е член на супер-семејството на транспортиращи АТФ-свързващи касети (ABC). **ABCB1** е АТФ-зависима лекарствена еfluxка помпа за ксенобиотични съединения с широка субстратна специфичност. Той е отговорен за намаляването на натрупването на ксенобиотика и често медуира развитието на резистентност към противоракови лекарства.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последствия	Проучване
ABCB1	3435C>T	rs1045642	Асоциация с чернодробна токсичност	Sujatha Suthandirani et al. 2014; PMID: 5303299

Пациентите с TT генотип, лекувани с метотрекстат, могат да имат повишени концентрации на лекарството и повишен риск от токсичност в сравнение с пациентите с CC генотип, въпреки че това е противоречиво в някои проучвания. Други генетични и клинични фактори могат също да повлияят на риска от токсичност, предизвикан от метотрекстат.

*Фармакодинамика*

Тетраhydrofolатът е от съществено значение за de novo пуриновия синтез, а в биологично активната форма 5-метилтетраhydrofolатът е важен кофактор в метаболизма на фолиевата киселина. Ефектът на метотрекстатът зависи от функцията и експресията на няколко други ензима във фолатния път, включително метилтетраhydrofolат дехидрогеназата (**MTHFD1**), 5,10-метилтетраhydrofolат редуктазата (**MTHFR**) и тимидилат синтетазата (**TYMS**).

PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenetics and genomics. 2011. Mikkelson Torben S et al. PMID 21317831

*Оценка на полиморфизмите на генните участъци във фармакокинетиката на метотрекстата.*

**ABCC2** кодира мултирезистентен резистентен протеин 2 (MRP2), друг член на АТФ-свързващите касети. MRP2 се експресира основно в места на приемане и елиминирани като чернодробните каналликуларни мембрани и бъбречните проксимални тубули. Субстратната селективност на MRP2 включва противоракови средства, включително и MTX.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последствия	Проучване
ABCC2	T>C в 29 интрон	rs3740065	увеличава токсичността на MTX	Lopez-Lopez E et al. 2013; PMID: 23222202

Полиморфизма rs3740065, който се намира в предпологаем интронен ехансер в ABCC2 се асоциира с MTX токсичност в проучването на (Lopez-Lopez E et al. 2013) (P = 2x10<sup>-9</sup>). Този полиморфизъм е свързан и с гастроинтестинална MTX токсичност при пациенти с ревматоиден артрит (Stamp LK et al. 2010)

Други генетични и клинични фактори могат също да повлияят на отговора на пациента към метотрекстат.

Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакокинетиката на метотреката.

**SLCO1B1** кодира мембранно свързан натрий независим органичен анионен транспортер протеин (OATP1B1), който участва в активния клетъчна инфлукс на много ендогенни и ксенобиотични съединения (включително метотрекат).

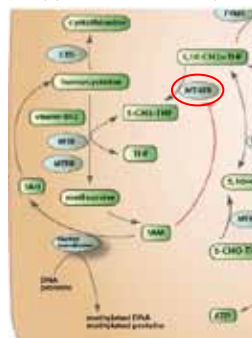
Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последиствия	Проучване
SLCO1B1	C>T интронна	rs11045879	повишен клирънс на MTX; Повишен риск от ГИТ токсичност	Lisa R. Treviño et al. 2009; PMID: 19901119

При пациенти с ТТ генотип и прекурсорна клетъчна лимфобластна левкемия, които са лекувани с метотрекат може да се наблюдава повишен клирънс на метотрекат в сравнение с пациентите с СС или СТ генотип и може да има повишен риск за ГИТ токсичност при лечение с метотрекат в сравнение с пациентите с СС или СТ генотип.

Други генетични и клинични фактори могат също да повлияят на риска от токсичност при лечение с метотрекат.

Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

**MTHFR** се намира в пресечната точка на пътищата за метилиране и синтез на ДНК. Той катализира редуцията на 5,10-метилентетраidroфолат до 5-метилтетраidroфолат, субстратът за превръщане на хоомоцистеин в метионин. След това метионинът се превръща в универсален метилов донор, 5-аденозилметионин, който се използва за метилиране на ДНК и протеини. 5,10-метилентетраidroфолат е субстрат и за де novo пуринов синтез. Като се има предвид ролята на MTHFR в синтеза на ДНК, той е част от пътищата, повлиявани от няколко химиотерапевтични антинеопластични и антиревматични лекарства, като метотрекат и 5-флуороурацил, въпреки че те не действат директно върху MTHFR протеина



Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

Фолатполиглутамат синтазата (FPGS) катализира полиглутаматация на фолати и антифолати, като метотрекат (MTX), за да се получат силно активни метаболити.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последиствия	Проучване
FPGS	C > T	rs1544105	Влияе на експресията на FPGS и се асоциира с резултата от лечението	Shu-Guang Liu et al., 2013 PMID: 24168269

Rs1544105 се намира в промотора на FPGS gena. Shu-Guang Liu et al изказват хипотезата, че този полиморфизъм може да повлияе на резултата от лечението чрез повлияване на експресията на FPGS. Установяват значително по-лоша преживяемост без релас (RFS) (p = 0.010) и лоша преживяемост без заболяване (EFS) (p = 0.046) в носители на СС генотип при деца с В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия

Това е противоречиво в някои проучвания. Други генетични и клинични фактори могат също да повлияят на риска от токсичност, предизвикана от метотреката.

Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

**C677T** полиморфизмът е точкова мутация в позиция 677 на MTHFR ген със заместването на цитозин с тимин. Тази точкова мутация причинява заместването на аланин с валин в ензима MTHFR (Kosenberg et al., 2002). Този полиморфизъм намалява активността на ензима. Екзимната активност на MTHFR при хомозиготни индивиди е 50-60% по-ниска при 37 ° C в сравнение с индивидите с СС вариант (Kang et al., 1986; Posen, 1997).

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последиствия
MTHFR	677 C > T	rs1801133	намалява активността на ензима

Пациенти с ТТ генотип и левкемия или лимфом, които се лекуват с метотрекат: 1) може да имат по-лош отговор на лечението 2) може да са с повишен риск от токсични ефекти 3) може да изискват по-ниска доза метотрекат 4) и повишен риск от дефицит на фолат в сравнение с пациентите с ТС или СС генотип.

Тази асоциация е противоречива или не е намерена в някои проучвания. Други генетични и клинични фактори могат също да повлияят на риска от токсичност и отговора на пациента при лечение с метотрекат.

Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

**DHFR** - Дихидрофолат редуктазата (DHFR) е член на семейство редуктазни ензими , които са експресирани във всички организми. DHFR катализира NADPH-зависимата редукция на дихидрофолат (DHF) до тетраidroфолат (THF), което е необходимо за няколко реакции с трансфер на едно-въглеродни групи в пуриновия и пириmidиновия синтез. Намалването на DHFR ензимната активност намалява обема на тетраidroфолат в клетката, засяга нивото на фолатите коензими и по този начин синтеза на пурини и пириmidин. Това може също да повлияе на хоомоцистеиновите нива и процесите на метилиране, тъй като е необходим метил-THF за реметилиране на хоомоцистеин до метионин, като по този начин се осигурява 5-аденозилметионин (SAM), необходим за повечето биологични реакции на метилиране. Инхибирането на DHFR е от съществено значение за действието на антифолатните медикаменти, използвани за лечение на злокачествени заболявания.



Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

Тимидилат синтазата (TYMS) катализира метилирането на dUMP в dTMP. Като единствен източник на тимидилат в клетката de novo, той е важна мишена за лекарствата като 5-флуороурацил и метотрекат (Marsh S, 2005 PMID 16267625). Свърх експресирането TYMS е свързано с лекарствена резистентност (Johnston PG et al. 1994 PMID: 7969939).

Полиморфизма rs45445694 е полиморфно тандемно повторение в 5'UTR енхансерния регион на TYMS (TSER), в резултат могат да се наблюдават от 2 (TSER \* 2) до 9 (TSER \* 9) копия на повтаряща се последователност от 28 bp (Horie N et al PMID:7586000). Предполага се, че увеличавеният брой повторения увеличават експресирането на иРНК и протеини (Kawakami K et al. PMID: 10652619).

Няколко проучвания са идентифицирали връзка между TSER генотипа (предимно TSER \* 2 и \* 3) и отговора към химиотерапията.

При 205 пациента с остра лимфобластна левкемия (ALL), лекувани с метотрекат, тези с поне един алел TSER \* 2 имат по добър отговор на лечението, отколкото пациентите, хомозиготни за TSER \* 3 (коефициент на вероятност 4.1, p = 0.001) (Krajcinovic M et al. PMID:11937185).

Оценка на полиморфизмите на гените участващи във фармакодинамиката на метотреката.

Ген	Полиморфизъм	dbSNP идентификатор	Възможни последиствия	Проучване
DHFR	C-1610G/T	rs1650694	По-висока експресия на DHFR; Висок риск от рецидив в ALL	Al-Shakfa F et al. 2009; PMID: 1986143
	829C>T	rs5030762	По-висока експресия на DHFR; Резистентност на лечение с метотрекат	Mishra PJ et al. 2007; PMID: 17686970
	C-680A	rs442767	По-висока експресия на DHFR; Резистентност на лечение с метотрекат	Kodidela S et al. PMID: 26335211
	A-317G	rs408626	По-висока експресия на DHFR; Резистентност на лечение с метотрекат	Kodidela S et al. PMID: 26335211

- Съществуването на конфликтни и противоположни резултати изисква допълнителни проучвания, за предпочитане в контекста на големи рандомизирани контролирани проучвания, които да проследят проспективна клиничната роля на тези полиморфизми.
- Освен това е необходимо да се извършат полигенни анализи.
- Целта на бъдещите изследвания е откриването на панел от специфични генотипове, които могат да бъдат използвани за идентифициране на подгрупи от пациенти, които да имат добър терапевтичен отговор и по-малко токсични ефекти от лечението с метотрекат.




Проект № BG05M2OP001-1.002-0005-C 01. Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина (ПЕРИМЕД)“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ 2014-2020, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейския фонд за регионално развитие.

Панел от гени свързани токсичността и ефективността на метотрексата

- SLC19A1
- SLC46A1
- ABCB1
- ABCC2
- SLCO1B1
- FGS
- DHFR
- MTHFR**
- TYMS



## Благодаря за вниманието

"Науката не е нищо друго освен серия от въпроси, които водят до повече въпроси"  
*Terry Pratchett, The Long Earth*

MTHFR статус	диагноза	доза	Ниво на метотрексат	странични ефекти
Хетерозиготен генотип за 677С>Т(MTHFR); Хомозиготен тип АС за 1298А>С(MTHFR)	НХЛ мантилокло етълчен	Methotrexate 2360 mg/24h	на 24ч – 0.335µmol/l	стабилни хематологични показатели+ левковориново приложение.
Нормален генотип	Хронична лимфоцитна левкемия	Methotrexate 2450 mg/24h	на 24ч. - 0.16 µmol/l;	без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение
Хомозиготен тип ТТ за 677С>Т(MTHFR); Нормален генотип за 1298А>С(MTHFR)	ЦНС лимфом	Methotrexate 5 g/ 24ч инфузия/	на 24ч 0.315 µmol/l,	Понесен без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение

Неотдавнашно проучване при японски пациенти с остра лимфоцитна левкемия ALL показва, че С677Т полиморфизмът може да повлияе плазмената концентрация на МТХ. Пациентите с генотип 677ТТ показват значително по-висока серумна концентрация на МТХ на 48<sup>ти</sup> часа след започване на интравенозна инфузия в сравнение с пациенти с други генотипове(Hirovuki Imanishi et al. 2007).

Хетерозиготен генотип за 677С>Т(MTHFR)Хетерозиготен генотип за 1298А>С(MTHFR)	Остра лимфоцитна левкемия	Methotrexate 2500 mg/24h	на 24ч. - 0.615 µmol/l;	понесен без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение.
Хетерозиготен генотип за 677С>Т (MTHFR) Нормален генотип за 1298А>С(MTHFR)	ЦНС лимфом	Methotrexate 7.53g	на 24ч. - 0.237 µmol/l;	Без изjava на ранна не-хематологична токсичност + левковориново приложение .

Този доклад е подкрепен от Проект № BG05M2OP001-1.002-0005-C 01, Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина (ПЕРИМЕД)“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ 2014-2020, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейския фонд за регионално развитие.

Индивидуализираното лечение е от особено значение в онкологията, тъй като лекарствата, използвани за химиотерапия, имат много тесен терапевтичен индекс. Фармакогенетиката може да допринесе значително за клиничното рутинно оптимизиране на лечението на рака, за да се ограничат токсичните ефекти при запазване на ефикасността.



## ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ НДКБК И ФПТК

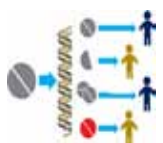
**Зора Хамуге, Драгомира Николова, Любомир Балабански, Олга Антонова, Рага Станева, Рагост Ваярова, Sabina Weidner, Максим Малинов, Савина Хаджигекова, Драга Тончева**

### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

- Изследвани са 18 туморни проби от НДКБК и 12 кръвни проби от пациенти с ФПТК;
- ДНК от НДКБК беше изолирана с кит QIAamp DNA FFPE Tissue Kit;
- ДНК от кръвните проби на ФПТК беше изолирана с QIAamp DNA Blood Mini Kit;
- NGS технологията;
- Illumina-MiSeq, TruSight Cancer Sequencing Panel за 94 гени и 284 SNPs варианта



### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК



- Фармакогенетика е наука, която изучава ролята на единични генетични варианти за променения отговор на пациента към действието на лекарства.
- Определянето на нови фармакогенетични варианти, е важно за определяна на по добър отговор към лечението.

### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

#### АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ

- Softgenetics NextGene Software (версия 2.3.3);
- Предиктори за патогенен ефект SIFT и PolyPhen-2;
- PharmGKB базадани (<https://www.pharmgkb.org/>) за проверка на варианти асоциирани с чувствителност към лекарства.



### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

#### Рак на белия дроб:

заболеваемост ➔ 54/100 000 в Европа  
 ➔ 49.8/100 000 в България  
 смъртност ➔ 49.6/100 000 в Европа  
 ➔ 44.8/100 000 в България



#### Рак на щитовидната жлеза:

заболеваемост ➔ 6.3/100 000 в Европа  
 ➔ 4.4/100 000 в България  
 смъртност ➔ 0.6/100 000 в Европа  
 ➔ 0.5/100 000 в България

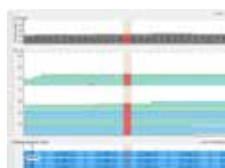


### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

ГЕН	SNP	ГЕНОТИП	№ / %	ЧУВСТВИТЕЛНОСТ
TP53	rs1042522	CC	21 (70%)	По-нисък риск от токсичност при лечение със цисплатина
		GC	5 (16,6%)	По-висок риск от токсичност при лечение със цисплатина
		GG	4 (13,4%)	
XPC	rs2228001	TT	7 (23,3%)	По-нисък риск от токсичност при лечение със цисплатина
		GT	15 (50%)	По-висок риск от токсичност при лечение със цисплатина
		GG	7 (23,3%)	
EGFR	rs2227983	AA	3 (10%)	По-нисък риск от кожна токсичност при лечение с ТКО
		AG	13 (43,3%)	По-висок риск от кожна токсичност при лечение с ТКО
		GG	14 (46,7%)	
ERCC2	rs1318	GG	3 (10%)	По-кратък период на преживяемост при лечение с платинени съединения
		TG	14 (46,7%)	По-дълъг период на преживяемост при лечение с платинени съединения
		TT	13 (43,3%)	

### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

- Целта е да се характеризират генетични варианти с TruSight Cancer panel, които се асоциират с чувствителност към лекарства.
- Да се определят фармакогенетични варианти, свързани с ефективността на химиотерапията.




### Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

ГЕН	SNP	ГЕНОТИП	№ / %	ЧУВСТВИТЕЛНОСТ
ERCC2	rs1795793	TT	2 (11,1%)	По-кратък период без прогресия при лечение със цисплатина
		CT	4 (22,2%)	По-дълъг период без прогресия при лечение със цисплатина
		CC	12 (66,7%)	
RET	rs1799939	GA	7 (58,3%)	Не се асоциира с токсичност при лечение със сунитиниб
		GG	5 (41,7%)	Предполагаема токсичност при лечение с сунитиниб
ERCC3	rs17655	GC	4 (33,3%)	По-лош терапевтичен отговор при лечение с химиотерапия
		GG	8 (66,7%)	По-добър терапевтичен отговор при лечение с химиотерапия

Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- Открити са 7 фармакогенетични варианта при двата типа карциноми (НДКБК и ФПТК) - rs1042522 в *TP53*, rs2228001 в *XPC*, rs2227983 в *EGFR*, rs1799793 и rs1318 в *ERCC2*, rs1799939 в *RET* и rs17655 в *ERCC5*;
- Откритите фармакогенетични варианти са доброкачествени (tolerated)




IX Национална конференция  
за редки болести и лекарства сърце

**ОНКОЛОГИЯ И ХЕМАТОЛОГИЯ**

01 август - 3 септември 2018  
Градски център "Оливияна"

**БЛАГОДАРЯ  
ЗА ВНИМАНИЕТО !**

Фармакогенетични варианти при НДКБК и ФПТК

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Секвенирането на ДНК-и от туморни проби и кръвни проби с TruSight Cancer Sequence панел може да определи соматични и герминативни фармакогенетични варианти, свързани с неефективна химиотерапия или определящи токсично действие при химиотерапия.



## МОЛЕКУЛНА ДИАГНОСТИКА НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С РАЗЛИЧЕН ГЕНЕТИЧЕН ТАРГЕТ

Анита Кавръкова

### Задачи на Онкогенетиката

- да изучава молекулните основи на рака в търсене на нови диагностични и прогностични маркери
- да проучва влиянието на факторите на средата и начина на живот
- да изследва взаимодействието на тези фактори с гените, отговорни за развитието на рака

### Генетични маркери при канцерогенеза на:

- Рак на гърдата
- MEN1/2
- Неврофиброматоза тип 1/2
- Синдром на von Hippel-Lindau
- Комплекс Туберозна Склероза тип 1/2
- ФАП; ФЮП;
- Невробластом;
- ПК

### BRCA1- и BRCA2-асоциирани тумори на гърдата и яйчниците

Мутации в *BRCA1* и *BRCA2* се асоциират с повишен риск за рак на гърдата и яйчниците (при жени), простата (при мъже) и панкреас, меланома и др.

#### Насочващи находки при пациентите

Диагноза рак на гърдата на възраст <50г.

Овариален карцином

Наличие на множество първични тумори в едната или двете гърди

Тройно негативен карцином на гърдата (ER-, PR- & HER2/неу), особено при възраст <60г.

Комбинация от простатен/панкреатичен карцином или овариален карцином/ рак на гърдата

Двама или повече роднини с рак на гърдата преди 50г.

Трима или повече роднини с рак на гърдата независимо от възрастта



### BRCA1- и BRCA2-асоциирани тумори на гърдата и яйчниците – повишение на риска

Карцином	Риск в основната популация	Риск от malignenost	
		BRCA1	BRCA2
Гърда	12%	46%-87%	38%-84%
Втори първичен тумор на гърда	2% в рамките на 5г.	21.1% до 10г. 83% до 70г.в.	10.8% до 10г. 62% до 70г.в.
Яйчници	1%-2%	39%-63%	16.5%-27%
Гърда (при мъже)	0.1%	1.2%	До 8.9%
Простата	6% до 69г.в.	8.6% до 65г.в.	15% до 65г.в. 20% доживотен
Панкреас	0.50%	1%-3%	2%-7%



### Множествена ендокринна неоплазия, тип 1

Ген: MEN1 (локализация: 11q13.1)

Множествена ендокринна неоплазия, тип 1 включва повече от 20 ендокринни и несекреторни тумори:

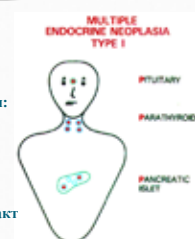
Паратироидни тумори

Тумори на хипофизата

Ендокринни тумори на гастро-ентеро-панкреатичния тракт

Хормон несекретиращи солидни тумори (възраст >50г.)

Адренкортикални тумори (първичен хиперкортикоизъм или хипералдостеронизъм)



### Множествена ендокринна неоплазия, тип 2

Ген: RET (локализация: 10q11.21)

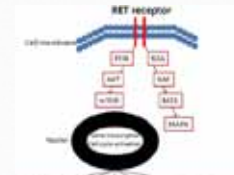
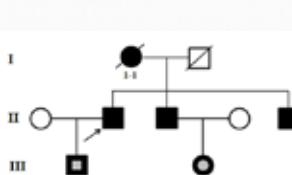
Множествена ендокринна неоплазия (MEN), тип 2, три субтипа:

MEN 2A; Фамилен медуларен тироиден карцином;

MEN 2B И трите вида водят до повишен риск от медуларен тироиден карцином, като в допълнение:

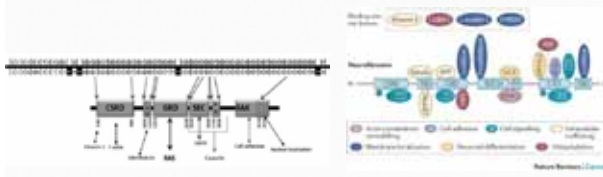
MEN 2A – паратироиден аденом и хиперплазия (начало около пубертета)

MEN 2B – мукозни невроми на устни и език, специфични черти на лицето, големи устни, ганглионевроматози на ГИТ и др. (начало в детска възраст).



### НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП 1 (болест на Von Recklinghausen)

Генът NF1 е локализиран на хромозома 17



57 екзона

Белтък: неврофибромин



СМДЛ „Геномен Център България“



### Неврофибромин

NF1 е регулатор на редица вътреклетъчни сигнални пътища (RAS-cAMP пътя; ERK/MAP киназната каскада; аденилил циклазата и др.), свързани с регулация на клетъчния цикъл, пролиферация, диференциация и др.

Нарушения в регулацията на тези сигнални каскади водят до формиране на **неврофиброми**.

СМДЛ „Геномен Център България“

### Неврофиброматоза тип 2

Автомомно доминантно унаследяване Шваномин, кодиран от гена *NF2*, 22хр.

Клинична картина / критерии: билатерален / унилатерален вестибуларен шваном до 30 г.в. 1-ва ст. на родство със засегнат с NF2 или наличие на унилатерален вестибуларен шваном и развитие на поне две от изброените: менингиом, глиом, шваном или катаракта

Молекулярно-диагностичен подход:  
Доказани 2 от 5 случая с диагноза NF2

Секвениране по Sanger

СМДЛ „Геномен Център България“

### Неврофиброматоза тип 1

Автомомно доминантно унаследяване

Пациентите имат повишен риск от развитие на **бенигни и малигни тумори**.

Молекулярно-диагностичен подход:  
Доказани 17 от 29 случая с диагноза NF1

Секвениране по Sanger

Клинична картина (клинични критерии)

шест или повече петна "café au lait"
две или повече кожни неврофиброми или един плексиформен неврофибром
множество лъчисти
два или повече нодули на Lisch
оптичен глом(и)
скелетни деформации
фамилна история (първа степен на родство с NF1 болес)

MLPA анализ

~80% от случаите

~20% от случаите

СМДЛ „Геномен Център България“

### Синдром на von Hippel-Lindau

Автомомно доминантно унаследяване Генът VHL е локализиран в 3хр.

Наследствено генетично заболяване с изява най-често в ранна възраст до 20-30г. , при което се наблюдава развитие на множество тумори и кисти в различни органи от човешкото тяло, които могат да бъдат доброкачествени и/или злокачествени.

VHL е тумор- супресорен ген, който предпазва клетките от неконтролируем растеж и делене. Мутации в гена водят до продукцията на увреден белтък или до неговата пълна липса, при което се нарушава правилната регулация на клетъчно делене и пътищата за оцеляване на клетката.

СМДЛ „Геномен Център България“

### Неврофиброматоза тип 1

За период от година и половина:  
Генетично верифицирани 17 NF1 пациента

nonsense мутации; missense мутации; мутации нарушаващи рамката на четене; splice site мутации; големи делеции

СМДЛ „Геномен Център България“

### Синдром на von Hippel-Lindau

Клинична картина: хемангиобластоми в мозъка, костния мозък и ретината; бъбречни кисти и бъбречен клетъчен карцином ; феохромоцитом и парангангиом; панкреатични кисти и панкреатични невроендокринни тумори; тумори на ендолимфатичния сак; цистаденоми на надсеменника и др.

Молекулярно-диагностичен подход:  
Доказани 5 от 11 случая с диагноза VHL

Секвениране по Sanger

MLPA анализ

СМДЛ „Геномен Център България“

### Клиничен случай

#### Сегментна неврофиброматоза

Пациентка на 50 г.възраст с множество неврофиброми в областта на тенар, хипотенар и дланта, в областта на показалеца и китката на дясна ръка. Заболяването датира от раждането, проведени са множество оперативни отстранявания на неврофибромите, след което се появяват отново. Не са установени неврофиброми в други участъци на тялото, не са установени "café au lait" петна.

Секвениране на *NF1* гена – **негативен резултат**  
MLPA анализ – **негативен резултат**

Секвениране на *NF1* гена – **негативен резултат**  
MLPA анализ – **делеция на екзони 1-12 от NF1 гена**

Секвестна неврофиброматоза

Установена е **соматична мутация, причина за образуване на неврофиброми в конкретна част на тялото (дясна ръка), която няма риск да бъде предадена в поколението**

СМДЛ „Геномен Център България“

### Синдром на von Hippel-Lindau

За период от година и половина:  
Генетично верифицирани 7 VHL пациента

Легенда:  
del (deletion c.254\_283del30, p.Leu85\_Glu94del)  
★ c.500G>A, p.Arg167Gln  
★ c.598C>T, p.Arg200Thr  
★ c.332G>A, p.Ser111Asn  
▲ c.481C>T, p.Arg161\*  
CME c.[516\_517dupGTCAAGCCT;532\_542delCTGGACATCGTinsATTA],p. (Glu173Serfs\*4)

СМДЛ „Геномен Център България“

### Комплекс туберозна склероза (TSC2/TSC1)

- Мултисистемно заболяване характеризиращо се с растеж на хамартоми в различни части на тялото.
- Възникват по кожата, в мозъка, бъбреците и други органи.
- Образованата обикновено са доброкачествени, но специфичната им промяна, както и локализацията в тялото могат да доведат до развитие на тежки усложнения
- В 80% от случаите се откриват мутации в TSC2 гена, а 20% в TSC1 гена

TSC2 генът е локализиран на 16 X



Мутации в двата гена са инактивирани, водещи до намален или липсващ белтък, което нарушава и регулацията на mTOR. Това предизвиква фенотипна измяна, свързана с развитието на хамартоми в различни органи, включително и мозъка.

mTOR сигналния път с участието на TSC1/TSC2

СМДЛ „Геномен Център България“

### Невробластом

- ✓ Злокачествено изменени предшественици на нервните клетки (невробласти) на надбъбречната жлеза, шията, гърдите или гръбначния мозък.
- ✓ Най-често се диагностицира преди 1-годишна възраст и рядко над 10 гв.
- ✓ Рисковите фактори не са известни.
- ✓ Възможна е оценка на изменения в броя копия на MYCN гена и хромозомни региони 2p24, 2q33, 17p13, 17q в **свеж биопсичен материал от тумор.**



### Туберозна склероза, *тип 2*

Клинична картина/критерии

Главни характеристики (критерии)	Второстепенни характеристики (критерии)
Кожни ангиофиброми по лицето или плаки по челото	Множество случайно разпределени ямки по ембрия
Неправилно усложени или перурирани фиброми	Хамартоматозни ректални полипи
Хипомеланогична петна (<math>C</math>-3)	Костни кисти
Shagreen patch (хамартом на съединителната тъкан)	Миграционни линии в било мозъчно вещество
Кортикален тубер	Гингивални фиброми
Субependymален нодул (въела)	Извънбъбречни хамартома
Субependymален саркоидозен астроцит (Subependymal giant cell astrocytoma, SEGAs)	Ретинална ахромична петна
Множество ретинални нодуларни хамартоми	Кожни лезии тип „кофети“
Сърдечна рабдомиома, една или множество	Множество бъбречни кисти
Диафизномоматоза	
Бъбречен ангиоматозом	

Автомомно доминантно унаследяване

Молекулярно-диагностичен подход:  
Доказани 3 от 4 случая с диагноза TSC;  
Открити мутации в TSC2 гена




СМДЛ „Геномен Център България“

### Амплификация на MYCN гена

- ✓ Открива се при 20-30% от пациентите с невробластом;
- ✓ Асоциира се с по-агресивен ход на болестта;
- ✓ Често се съпътства от допълнителни структурни хромозомни аномалии, засягащи 1p, 17q и др.

### Небалансиран хромозомни реаранжировки


- ✓ При около 50% от пациентите с невробластом;
- ✓ Асоциира се с лоша прогноза;
- ✓ Обикновено е резултат от небалансирана транслокация с 1p или 11q [Ambros et al., 2009 Br J Cancer. 100:1471-82; Defferrari et al., 2015, Br J Cancer.112:290-5].



### Фамилна Аденоматозна Полипоза (ФАП)

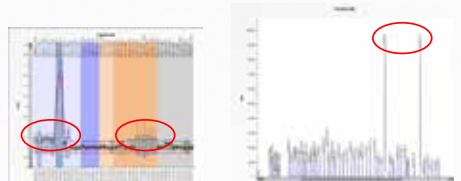
APC ген, Хромозома 5

- Висока пенетрантност >90% за аденоми
- Висок риск за екстраколонни тумори (горен GI тракт, дезмоидни тумори, остеоми, тироидни и мозъчни)
- CHRPE (ретинални изменения)
- Нелекуваната полипоза води до 100% риск за малигнизация
- 15 родословия в Геника



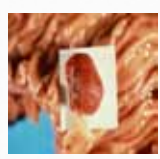
### Резултати

Ген / хромозомен регион	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
MYCN	Нормален резултат	Амплификация (>10 копия)	Амплификация (>10 копия)
Хр. регион 2p24	Нормален резултат	Допълнителен генетичен материал	Нормален резултат
Хр. регион 2q33	Нормален резултат	Нормален резултат	Нормален резултат
Хр. регион 17p13	Нормален резултат	Нормален резултат	Нормален резултат
Хр. регион 17q	Допълнителен генетичен материал	Допълнителен генетичен материал	Нормален резултат



### Фамилна Ювенилна Полипоза

- <math><1\%</math> от всички КРК
- Автомомно доминантно унаследяване
- 5 или повече ювенилни полипа в гастроинтестинален тракт
  - Първа проява- 10-20 годишна възраст
  - 50% доживотен риск от КРК
  - Увеличен риск от малигнизация в стомах, тънки черва, панкреас
- ~50% от случаите имат мутации в MADH4 (SMAD4) или BMPRIA гените



### ОПРЕДЕЛЯНЕ ХОДА НА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТУМОРИ НА ЦНС

- -1p19q делеции- Асоциират се с по-добра прогноза и чувствителност към химиотерапия
- -Мутации в IDH1/IDH2 гените- добър прогностичен белег
- -делеции в 9p21.3 регион (CDKN2A/2B)- лош прогностичен белег
- -MGMT Промоторно хиперметиране- тумори с **частично или пълно хиперметиране** са чувствителни към химиотерапия с напр. Temozolomide (Hegi M. et al., 2005).



Генетични маркери за ранна диагностика и молекулно профилиране на Простатен Карцином	
Инвазивни:	Неинвазивни:
"tri-cut" биопсия 1/2/	Урина
Свежа тъкан от простатектомия, аденомектомия	Простатен секрет
Свежа тъкан от биопсичен тур	Венозна кръв
- Без фиксиране във формалин или други фиксатори!!!	- Неинвазивните ЛОКАЛНИ материали се добиват след задължително провеждане на ДРИ!!!

Панел диагностични маркери: PCA 3, TMPRSS2-ERG патологични фузии, хиперметилиране на GSTP1 генен промотор

Панел прогностични маркери:

- *IVS1-27:G/A* полиморфизъм в *KLF6*; *T2-ERG* фузионен статус; *AR-SV7*
- Дължина на *AR (CAG)n* повтора : крит.г.  $\leq 22$  повтора.



## ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ В ДРЕВНИ ДНК ПРОБИ, АСОЦИИРАНИ С ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНОСТ КЪМ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Нешева Д., Карачанак – Янкова С.,  
Михайлова М., Тончева Д.

### Генетичен профил на древни българи (прабългари) и траки

- Над 100 изследвани проби и валидиране на резултатите с повторно тестване.
- Изотопна  $C^{14}$  датировка на материалите.
- Подбрани са 52 проби със над 98% точност, достоверност и качество.
- Подложени на допълнително анализирани и прилагане на най-новите биоинформатични анализи от 2017г. -2018г.

www.fgpt.info

### Същност на полиморфизмите

1. Полиморфизмите по своята същност **не водят директно** до развитие на дадено заболяване.
2. Наличието на даден полиморфизъм в контролния район на митохондриалната ДНК може да доведе до **повишаване или намаляване на риска** за развитие на определено заболяване.
3. Установени са заболявания се характеризират с:
  - с прогресивен характер
  - многофакторни
  - липса на специфично лечение
4. Установяването на хаплотиповете и хаплогрупите на популяционно или индивидуално ниво би спомогнало за изясняване предразположеността към дадени заболявания или протективният ефект към други при наличие на определени показатели.

www.fgpt.info

- Митохондриалните ДНК полиморфизми, могат да са **маркер за различни ядрени и митохондриални генетични дефекти**.
- В някои популации с определен генетичен профил, има значителна асоциация между митохондриалната и ядрените генотипи в няколко поколения.
- **Определени мтДНК хаплотипи** посредством ефекта на родоначалника **обединяват групи от популации**, които са носители на мутации в ядрената и митохондриалната ДНК.
- Тези ефекти обясняват до някъде видимата **относително дълга продължителност на живот** при някои популации и съответно по-късия при други.
- Пример за това е една подгрупа от Японската популация.
- Важни полиморфизми открити в антични проби са **T310C, T16519C, T16189C и T16126C** намиращи се в контролния район на мтДНК.
- Представяват базови замени (SNPs).

www.fgpt.info

### Използвани материали и техники



www.fgpt.info

### T310C и T16519C

Вариант **T310C** се открива в две тракийски проби от различни некрополи - **GM30.3** и **BM58A**, а вариант **T16519C** се открива в четири тракийски проби от различни некрополи - **GM30.3, BM51A, BM58A** и **BM68**.

В литературата се установява, че тези два варианта се асоциират с проявата на **Фридрайх синдром** (Фридрайх атаксия), **Наследствена оптична невропатия на Лебер (LHON)**, **Загуба на слух**, както и **някоя форми на рак** (овариален рак).

Интересна е асоциацията на полиморфизми в мтДНК с проявата на различни заболявания засягащи **нервната система**.

www.fgpt.info

### Основни направления в проведеното изследване

1. Определяне на **специфични полиморфизми** (варианти) в античните проби.
2. Установена **корелация** между някои полиморфизми в античните проби и **проявата на някои редки и социално значими болести** при съвременните популации.
3. Определяне на **най-значимите заболявания**, които се асоциират с наличие на различни варианти при пациентите.
4. Статистически анализ и представяне на изследвания на различни съвременни популации с проява на заболяванията и доказателство за асоциацията между отделни варианти и различни заболявания.

www.fgpt.info

### Фридрайх атаксия

1: 50 000



- **Рядко наследствено заболяване** засягащо нервната система, с прогресивен характер, която до момента няма съществуващо лечение, а терапията е симптоматична.
- Дължи се на динамична мутация.
- експанзия на тринуклеотид GAA повтор (GAA)<sub>n</sub> в интрон 1 на ген FXN е вероятна причина за проява на болестта.

- Води до нарушения в координация на крайниците, липсващи рефлексии и говор, сколиоза. Сърдечни проблеми, загуба на способност за самостоятелно ходене.
- Проведеното изследване на **25 ирански пациенти** показва, че полиморфизма **T310C** се открива при всички от тях (**100%**), а **T16519C** при **4,7%**.

www.fgpt.info

### Паркинсон



- Неврогенеративно заболяване с прогресиращ характер, засягащо допаминергичните неврони в субстанция nigra.
- Освен моторните симптоми, дължащи се на дисфункция на базални ганглии, до 50% от пациентите развиват депресия, а 25% деменция.
- Рядко срещано заболяване, 100 на 100 000 индивида развиват заболяването, на възраст от 50 до 60 годишна възраст.
- През последните години се увеличава тенденцията за по-ранно развитие на болестта.
- Липса на лечение, симптоматично. Смекчаване и забавяне на симптоматиката.

www.fsgpt.info

- Паркинсон е комплексно заболяване, многофакторно и се повлиява от сложната митохондриална генетика.
- Две изследвания са показват наличие на полиморфизми в мтДНК, които се асоциират с вероятна проява на заболяването.
- 1) всички пациенти с Паркинсон, са носители на варианта T310C.
- 2) руски популации, се показва връзка между определени полиморфизми (T310C) и неврогенеративни заболявания и в частност Паркинсон.
- Важна роля, която тепърва се установява е на хаплогрупа Н, част от откритите варианти показват асоциация с повишен риск от Паркинсон, докато UK клъстера има изявен по-скоро протективен характер.
- Пациенти носители на хаплогрупи Н и от клъстера UK, могат да съдържат допълнително варианти, които са в процес на изследване и които модулират риска от Паркинсон.

www.fsgpt.info

### Наследствена оптична невропатия на Лебер (LHON)



**1:50 000**

Внезапна загуба на зрение при млади индивиди.

Причинява се от мутации в мтДНК (мутации в гените MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-ND6), които водят до намалена продукция на енергия.

Дегенерация и съответно загуба на ганглийни клетки на ретината (RGCs) и на оптичния нерв.

Една част от хората носители на мутацията, водеща до LHON, не развиват признаците ѝ, но я предават в потомството по майчина линия.

Бързо прогресиращо състояние, перманентна загуба на зрение в двете очи.

Все още няма напълно изработено лечение на заболяването, има опити за лекарствена и гена терапия.

Програма "Target 5000" е свързана с изследване на 5 000 души, пациенти с LHON в Trinity College, Дъблин.

Мъжките индивиди са засегнати повече от женските.

Често се бърка с Мултипла склероза

www.fsgpt.info


- 2007 - 36 финландски пробаанда с LHON - 16 с вариант T16519C (с мутации в гени MT-ND1, MT-ND4 и MT-ND6).
- 2008 - 28 полски пациенти с LHON - 13 с вариант T16519C (с мутации в гени MT-ND1, MT-ND4 и MT-ND6).
- Обширни изследвания върху китайски семейства с носителство на LHON, част от които от рода Хан в периода 2009 – 2010г., показват асоциация на полиморфизмите T310C и T16519C.

www.fsgpt.info

КОД ПРОБААНДА	ПОЛ БОЛЕН ПРОБААНД	НА ГОДИНИ В МОМЕНТА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	НА ГОДИНИ ПРИ РАЗВИТИЕ НА БОЛЕСТА	НА ГОДИНИ НА БОЛЕСТА	ФОРМА НА БОЛЕСТА	НА ПОЛИМОРФИЗЪМ	ГОДИНА НА ИЗСЛЕДВАНЕ	НА
WZ 42	М	18г.	14г.	прогресиращо	T16519C		2009г.	първо изследване
WZ 43	М	15г.	15г.	прогресиращо	T310C		2009г.	първо изследване
WZ 44	М	15г.	15г.	типични характеристики	T310C	T16519C	2009г.	първо изследване
WZ 45	М	31г.	15г.	типични характеристики	T310C		2009г.	първо изследване
WZ 46	М	7г.	1 месец	прогресиращо	T16519C		2009г.	първо изследване
WZ 47	Ж	18г.	15г.	прогресиращо	T310C		2009г.	първо изследване
WZ 48	М	22г.	5г.	прогресиращо	T310C		2009г.	първо изследване
WZ 402	М	4г.	2г.	средна	T16519C		2009г.	второ изследване
WZ 403	Ж	40г.	30г.	средна	T16519C		2009г.	второ изследване

КОД ПРОБААНДА	ПОЛ	ГОДИНИ В МОМЕНТА НА ИЗСЛЕДВАНЕ	ГОДИНИ ПРИ РАЗВИТИЕ НА БОЛЕСТА	НА ГОДИНИ НА БОЛЕСТА	ФОРМА НА БОЛЕСТА	НА ПОЛИМОРФИЗЪМ	ГОДИНА НА ИЗСЛЕДВАНЕ	НА
WZ 19	М	25г.	24г.	средно-тежка	T310C		2010г.	първо изследване
WZ 20	М	17г.	6г.	лека	T310C		2010г.	първо изследване
WZ 21	М	17г.	17г.	тежка	T310C	T16519C	2010г.	първо изследване
WZ 22	М	13г.	13г.	лека	T16519C		2010г.	първо изследване
WZ 23	М	19г.	19г.	средно	T310C		2010г.	първо изследване
WZ 25	М	20г.	20г.	лека	T310C		2010г.	първо изследване
WZ 26	М	18г.	18г.	средна	T16519C		2010г.	първо изследване
WZ 102	М	40г.	30г.	прогресиращо	T16519C		2010г.	второ изследване
WZ 103	М	18г.	17г.	прогресиращо	T310C		2010г.	второ изследване
WZ 104	М	24г.	16г.	прогресиращо	T310C		2010г.	второ изследване
WZ 105	М	19г.	14г.	прогресиращо	T310C		2010г.	второ изследване

### Загубата на слух



При деца може да доведе до загуба на способност за говор.

При възрастни е свързано с проблеми с работоспособността.

Различни причини - генетични, възрастови, експозиция на висок шум за дълъг период, някои инфекции (на самия индивид или инфекция на майката по време на бременността).

Проводна и сензорна загуба на слух.

Лека, умерена, умерено тежка, тежка или дълбока.

Няколко са изследванията в които са открити пациенти със загуба на слух и асоциация с вариантите T310C и T16519C.

От проведените изследвания се вижда, че освен генетични фактори за проява на заболяването, важна роля с ототоксичен ефект имат и някои антибиотици, които са приемани от пациентите в ранна детска възраст.


www.fsgpt.info

КОД ПРОБААНДА	НА ПОЛ ПРОБААНДА	НА ГОДИНИ В МОМЕНТА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	НА ГОДИНИ ПРИ РАЗВИТИЕ НА БОЛЕСТА	НА ГОДИНИ НА БОЛЕСТА	ФОРМА НА БОЛЕСТА	НА ПОЛИМОРФИЗЪМ	ГОДИНА НА ИЗСЛЕДВАНЕ	НА
16							2002г.-2010г.	
III-16 (сем. 2)	Ж	27г.	5г.	третирана със стрептомицин	прогресивна	T16519C	2002,	Япония
III-2 (сем. 3)	Ж	19г.	19г.	третирана със стрептомицин	прогресивна	T16519C	2002,	Япония
Семейство S003	2Ж : 4М	Ранна възраст	3	Ранна възраст, индивиди третирани със стрептомицин	прогресивна	T16519C	2006,	Испания
Семейство S422	2Ж : 7М	Различен интервал	Различен интервал	Различен възрастов интервал	прогресивна	T16519C	2006,	Испания
IV-16, WZD101	Ж	14г.	1г.	третирана с гентамицин малко по-рано	дълбока	T16519C	2007,	Китай, първо изследване
IV-1, WZD102	М	19г.	От раждането	не е третиран с лекарства	дълбока	T16519C	2007,	Китай, първо изследване
IV-1, WZD103	Ж	12г.	2г.	7г. третирана със стрептомицин/гентамицин	тежка	T310C	2007,	Китай, първо изследване
IV-1, WZD1	М	12г.	10 мес.	третиран със стрептомицин/гентамицин	тежка	T310C T16519C	2007,	Китай, второ изследване



КОД ПРОБАНДА	ПОЛ ПРОБАНДА	ВА ГОЛНИН ПРОБАНДА В МОМЕНТА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	ВА ГОЛНИН ПРОБАНДА ПРИ РАЗВИТИЕ НА БОЛЕСТА	ВА ФОРМА НА БОЛЕСТТА	ВА ПОЛИМОРФИЗЪМ	ГОДИНА НА ИЗСЛЕДВАНЕ
IV-1, WZD2	M	13г.	8 мес., третиран със стрептомицин	тежка	T310C	2007, Китай, второ изследване
III-1, WZD4	M	21г.	2 г., третиран със стрептомицин/ гентамицин	тежка	T310C T16519C	2007, Китай, второ изследване
III-1, WZD5	M	18г.	18 мес., третиран с гентамицин	алтна	T310C	2007, Китай, второ изследване
III-1, WZD6	Ж	19г.	3г., третирана със стрептомицин/ гентамицин	алтна	T16519C	2007, Китай, второ изследване
IV-1, WZD7	M	19г.	третиран със стрептомицин	алтна	T310C	2007, Китай, второ изследване
III-1, BJ303	Ж	16г.	1г., не е третирана с аминогликозиди	тежка	T310C T16519C	2008г., Китай
IV-2, WZD210	M	17г.	10г., третиран с е аминогликозиди	лека	T310C	2008г., Китай
III-1	M	16г.	3г., не е третиран с лекарства	длабока	T310C T16519C	2009-2010, Китай

### Коронарна артериална болест (CAD)



Крайният резултат от натрупването на атеромни плаки или мастни образувания по стените на артериите, доставящи кислород и хранителни вещества до сърдечните мускули.

Няма индикации за заболяване до появата на първия симптом, който често е ангина пекторис или внезапен инфаркт.


Някои от тези мастни плаки могат да се отделят и заедно с активиране на кръвосъсирващата системата да започнат да ограничават притока на кръв до сърдечния мускул.

Най-често срещаната причина за внезапна смърт и най-често срещаната причина за смъртни случаи при мъже и жени над двадесетгодишна възраст.

Рискови фактори – високо съдържание на липиди в кръвта, пушене, високо кръвно налягане или високи нива на холестерол, повишени нива на кръвна захар, дължащи се на захарен диабет или друго и поведенчески модели.

www.fgpt.info

### Овариален рак



Един от агресивните ракови заболявания с ниска преживяемост и след диагностициране и е в топ 5 на раковите заболявания сред жените.

С първична и метастатична форма.

- 2009г. в Полша – 3 от 13 с овариален карцином са с T16519C.
- 2006г. в Англия – 35 пациентки с овариален рак, 17 от които с метастатични тумори в областта на обвивката на червата.
- Варианта T16519C е в 9 тумора от 3 изследвани подробно случая.
- В 60% от случаите с овариален карцином се наблюдава и мтДНК вариант T16189C.

www.fgpt.info


- 2011г. в Средния Изток
  - Асоциация и с други заболявания - T2D и MetS
  - честотата на T16189C е 22% (106/482 с CAD)
  - честотата на T16189C е 19% (78/411 с CAD) друга извадка
- 2011г. в Австрия
  - В Грац - T16189C е с честота 22% (42/191 с CAD)
  - В Залцбург - T16189C е с честота 21.3% (62/291 с CAD)

www.fgpt.info

СЛУЧАИ С РАК НА ЯЙЧНИЦИТЕ	ЗАСЕГНАТА ТЪКАН С T16519C
T730	LOV T – Ляв овариален тумор ROV T – Десен овариален тумор OMENTUM – Тумор на ципата на червата
T733	LOV T – Ляв овариален тумор ROV T – Десен овариален тумор OMENTUM – Тумор на ципата на червата
T741	LOV T – Ляв овариален тумор ROV T – Десен овариален тумор OMENTUM – Тумор на ципата на червата

www.fgpt.info

### Захарен диабет тип 2 (T2D)



Начало в зряла възраст.

Метаболитно нарушение с високо ниво на кръвната захар в контекста на инсулинова резистентност и относителен дефицит на инсулин.

Класически симптоми - прекомерна жажда, често уриниране и постоянно чувство на глад.

90% от случаите на диабет Лекарствена терапия с метформин или инсулин

От 2002 до 2018 са проведени множество изследвания свързани със захарния диабет тип 2 и предразположението към заболяването при наличие на някои варианти. Полиморфизма T16189C се среща в различните изследвания с различна честота, но винаги има по- голяма честота при пациенти от колкото в контролните групи, което навява на мисълта, че наличието му при някои пациенти може да доведе до предразположеност към развитие на T2D.

www.fgpt.info

### T16189C

T16189C е открит в 2 прабългарски проби TUN1644 и TUN2327.

Полиморфизма T16189C се свързва с проявата и на други заболявания коронарна артериална болест (CAD), кардиомиопатии, рак на ендометриума, меланом, захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром.

www.fgpt.info

ГОДИНА	ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ T2D	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ T2D С ВАРИАНТ T16189C	ПРОЦЕНТ
2002г. -2016г. 31				
2002	Корейци	160	46	28.8%
2002	Кавказ	463	46	9.9%
2002	Англия	463	46	9.9%
2002	Англия	77	11	14.3%
2002	Англия	85	8	9.4%
2003	Азия	168	55	32.7%
2005	Китай	284	192	68%
2005	Кавказ	762	187	24.5%
2006	Азия	101	24	23.8%
2006	Китай, средна възраст 58г.	184	68	36.9%
2007	Тайван, средна възраст 62г.	462	181	39.2%
2007	Индия, средна възраст 50г.	324	68	21.8%

ГОДИНА	ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ T2D	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ T2D С ВАРИАНТ T16189C	ПРОЦЕНТ
2007	Индия, средна възраст 50г.	309	13	4.2%
2008	Азия	72	34	47%
	+T16189C	72	40	55%
2008	Китай, средна възраст 58г.	383	127	33%
2008	Хонконг, средна възраст 40г.	504	170	34%
2008	Япония, средна възраст 64г.	535	188	35%
2008	Корея, средна възраст 59г.	643	238	37%
2008	Тайван, средна възраст 60г.	404	149	37%
2008	Азия	1206	872	72%
2009	Тайланд			38%
2009	Корея			29%
2009	Япония			34%
2009	Китай			33% - 37%
2009	Индонезия			32%-47%
2009	Популация от Панама			29%
2009	Индия			12%
2009	Англо - Саксонци			10%
2011	Турция	32	7	22%
2014	Азия	821	246	30%
2016	Африка	106	24	23%

### Меланома



Един от най-агресивните видове рак


мутация в гени на меланоцитите и тяхното злокачествено изменение

Осем различни варианта в прабългарски и тракийски проби, три от които се повтарят, се асоциират с повишен риск за злокачествено заболяване в съчетание и с други фактори като възраст и пол на индивидите.

Варианти	Честота при съвременни пациенти с меланома	Проби тракийски и прабългарски, в които се срещат варианти
G16145A	5%	NJ54
T16189C	17%	TUH1644 и TUH2327
C16256T	8%	TUH448
C16270T	12.5%	SM30.2
C16294T	10%	NJ84 и TUH1652
T16304C	7%	TUH449
T16311C	10%	NJ196
T16362C	5%	SM10.4 и GM30.2

www.fppt.info

### Метаболитен синдром (MetS)



- комбинация от **затлъстяване** с други болестни състояния на **хомеостазата на мазнините, захарите и белтъчините** в организма, която увеличава риска за развитие на **съречно-съдово заболяване, диабет, онкологични заболявания** и др.
- световен проблем и засяга голям брой хора и заболяемостта нараства с **възрастта** и наднорменото тегло.
- Много често срещан е полиморфизма **T16189C** при пациенти с MetS сред **англичани и финландци**.

www.fppt.info

### T16126C

Полиморфният вариант **T16126C** се среща най-много в изследваните проби, **7** от тях - MM1.4, NJ54, NJ84, NJ126, TUH1644, TUH1665, SM6.1.

Свързват с намаляването на **антиоксидантния капацитет** в организма, което е свързано с **възрастта** и пола, с **възникването на зависимата от възрастта дегенерация на макулата и рак на простатата**.

Болест на Хънтингтон е свързана с аномална експанзия на CAG тринуклеотидният повтор в Huntingtin ген. Варианта **T16126C** корелира с много висока честота.

www.fppt.info

ГОДИНА	ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ	БОЛНИ ИНДИВИДИ MetS	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ MetS С ВАРИАНТ T16189C	ПРОЦЕНТ
2005	Китай	284	125	44%
2011	Турция	70	18	19%
2011	Англия			11%
2011	Популации от Пасифика			До 96%
2011	Кавказ	70	15	21.4%
2018	Мексико	65	21	32.3%

www.fppt.info

### Зависимата от възрастта дегенерация на макулат (AMD)



Фактори определящи етиологията на заболяването са **Генетични, възпалителни процеси, оксидативен стрес**. Една от причините предизвикваща **слепота** сред възрастните индивиди.

Около 23% от индивидите между 65г. и 74г., и 35% - 40% от 75г. до 84г. имат патологични характеристики на AMD.

- 2009г. при различни популации, 20/81 (**24.7%**) индивида с AMD са с варианта **T16126C**.
- 2009г. е установено, че **7/11** индивида (**64%**) с AMD са с варианта **T16126C**.
- 2012г. - две изследвания, в **Австрия** на **66** души на възраст около 80г., и от тях **17%** притежават **T16126C**, а от **200** души на средна възраст 77г., **28.5%** са с варианта.
- 2013г. от **162** индивида на възраст средно 79г., **55/162 (34%)** са носители на варианта.

www.fppt.info

Социално – значими заболявания, в които се среща често варианта **T16189C** са раковите болести.

- 2018г. - проведено значително изследване и се вижда, че варианта **T16189C** се среща при някои видове рак.

ГОДИНА	ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ	ВИД РАК	БОЛНИ ИНДИВИДИ	БОЛНИ ИНДИВИДИ С ВАРИАНТ T16189C	ПРОЦЕНТ
2003	Азия	Ендометриум	49	17	35%
2006	Азия	Ендометриум	171	53	31%
2009	Кавказ	Простата	304	46	15%
2010	Азия	Колоректален	312	97	31%
2011	Кавказ	Меланома	351	59	17%
2016	Азия	Колоректален	174	32	18%
2017	Азия	Колоректален	126	22	18%
2017	Северна Индия	Колоректален	126	22	17.5%
2017	Северна Индия	Рак на колона	78	6	7.7%
2017	Северна Индия	Рак на ректума	48	16	33.3%

www.fppt.info

ПАЦИЕНТ	Възраст	ПОЛ	ФОРМА
7			
A15	88г.	М	Macular atrophy
A16	69г.	Ж	Disciform scar
A17	78г.	Ж	Macular atrophy
A19	83г.	Ж	Disciform scar
A20	89г.	Ж	Macular atrophy
A21	71г.	Ж	Macular atrophy
A22	N/A	М	Disciform scar

www.fppt.info

### Рака на простатата



Второто по тежест онкологично заболяване от рак водещо до смърт на мъже в Америка.

Има голяма географска варибилност от няколко случая 4-7 на 100 000 души в Азиатските страни до 70 – 100 случая на 100 000 души в Северноевропейските страни и Северна Америка.

Смята се, че мутацията **C16278T** при рака на простатата се асоциира с варианта **T16126C**.

Не са ясни молекулярните механизми на заболяването.

Варианти в мтДНК свидетелстват за връзка със заболяването и тяхното наличие в пациенти.

www.fgpt.info

Друг вид рак е **глиобластомата и рака засягащ глава и шия**, които съдържат голям брой индивиди с вариант **T16126C**, но е необходимо разширено изследване за да се докаже връзката. През **2012** са открити **14** случая.

Наличието на варианти **T16183C (NJ50)**, **T16189C (TUN1644 и TUN2327)**, **C16223T (NJ28 и GM30.2)** и **T16362C (GM30.2)** са установено с много по-ниска честота при пациенти с рак на гърдата в сравнение с контролната група от здрави индивиди. Установени са при прабългари и при траки.

www.fgpt.info

ГОДИНА	ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ	БОЛНИ ИНДИВИДИ ОТ РАК НА ПРОСТАТАТА	БОЛНИ ИНДИВИДИ С ВАРИАНТ T16126C	ПРОЦЕНТ
2009г.	Европейски популации	304	27	9%
2009г.	Европейски популации	170 с тежест под 6 по Gleason	14	8.2%
2009г.	Европейски популации	134 с тежест над 7 по Gleason	12	9%
2012	Испания	239	39	16%

www.fgpt.info

### Изводи и заключение

Използваме резултатите от изследваните от нас **антични проби** за идентификация на варианти **асоциирани с различни заболявания**, които се срещат в съвременни индивиди, и могат да послужат за **насочващи маркери** при съвременни популации за вероятна промяна на заболяване преди поява на симптомите.

**Първо по рода си изследване** обхващащо антични и съвременни популации.

Представят **се първоначални данни**, които са с потенциал да се разширят и обобщат.

Маркираме тенденции, които трябва допълнително да бъдат валидирани.

Показва се връзката на древните популации живели по **нашите земи, техния ханлотипен и ханлогрунна принадлежност и предразположение или протективен характер** към заболявания, които се срещат при съвременните народи.

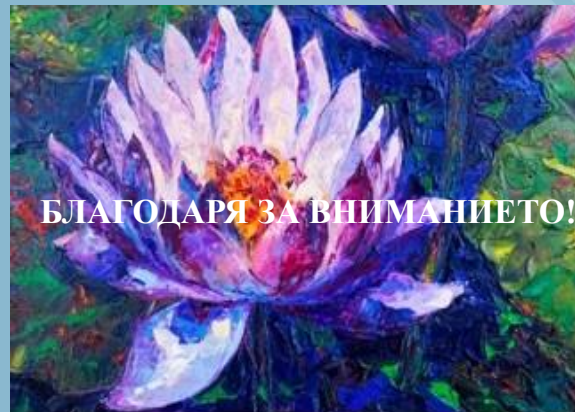
На път сме да потвърдим тезата, че популациите живели по **българските земи в миналото (повече от 5000 години) са боледували от болести, които са актуални и днес**.

Предразположението или протективният характер на дадени варианти към различни болести се определя и от характеристиката на всяка отделна популация.

www.fgpt.info

Вариант	Проби прабългарски и тракийски в които е установен съответния вариант, асоцииран с рак на Простатата
<b>T16126C</b>	MM1.4, NJ54, NJ84, NJ126, TUN1644, TUN1665, SM6.1
<b>T16189C</b>	TUN1644 и TUN2327
<b>C16278T</b>	MM1.2, NJ50
<b>C16294T</b>	NJ84, TUN1652
<b>C16296T</b>	NJ84
<b>T16519C</b>	GM30.3, BM51A, BM58A и BM68

www.fgpt.info



**БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**

www.fgpt.info

## **СЕСИЯ 4**

**Модератори: Проф. Сабина Захариева, проф. Ивайло Търнев**

- ▶ Генетични форми на синдром на Кушинг  
С. Захариева**
- ▶ Генетични форми на феохромоцитом  
А. Еленкова**
- ▶ Новости в диагностиката и лечението на транстиретиновата  
фамилна амилоидоза  
И. Търнев**
- ▶ Наследствени малкомозъчни атаксии в България – форми и клинични  
характеристики  
Т. Чамова**

## ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА СИНДРОМА НА CUSHING

Сабина Захариева

### Синдром на Cushing

- **Определение:** Ендогенният синдром на Кушинг /СК/ е клинично състояние, което е резултат на продължителна ексцесивна секреция на кортизол. То се характеризира със загуба на нормалния механизъм на обратна връзка на ХХНО и на нормалния циркадианен ритъм на кортизоловата секреция.
- **Заболеваемост:** 1,2-2,4/милion/година

2

### Първична пигментна нодуларна надбъбречна болест (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD)

- Първата описана генетична форма на синдрома на Cushing
- Двустранна надбъбречна хиперплазия, съставена от малки, пигментни надбъбречни нодули, (2 до 4 mm) с черен или кафяв цвят, поради натрупване на липофусцин.
- Съседната надбъбречна тъкан е атрофична.
- Засегнатите са под 30 годишна възраст (при 50% от случаите болните са под 15 години)

### Първична пигментна нодуларна надбъбречна болест (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD) – първата описана генетична форма)

- PPNAD може да се срещне самостоятелно в около 5%, но по-често е в рамките на комплекса на Carney.
- Заболяването се дължи на герминативни мутации в гените, кодиращи различни ензими от пътя на cAMP/PKA (PRKARIA, PDE11A, PDE8B, CNC2 locus, PRKACA)
- Първи случаи - резултат от мутацията настъпва функционално инактивиране на тумор супресорния ген за PRKARIA

6

### Синдром на Cushing

- За периода 1965 -2010 г. (общо 46 години) са обхванати 546 болни /средно по 5 хоспитализации (макс. 29), или общо около 2500 ИЗ-та/.
- Средна заболеваемост: 1,36/млн/година
- или 12 новодиагностицирани болни на година

3

### Първична пигментна нодуларна надбъбречна болест (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD)

- Протеин киназа А - медиатор на сигнала чрез цАМФ като по този начин участва в туморогенезата.
- Настъпва ексцесивно активиране на сигнализацията на протеин киназа А в засегнатите тъкани, с което се обяснява фенотипът при отделните случаи.

7

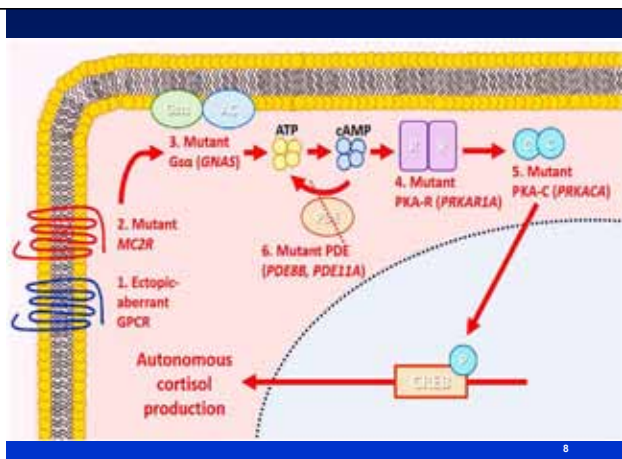
### Синдром на Cushing- класификация

- **АКТХ зависим (80-85 %):**

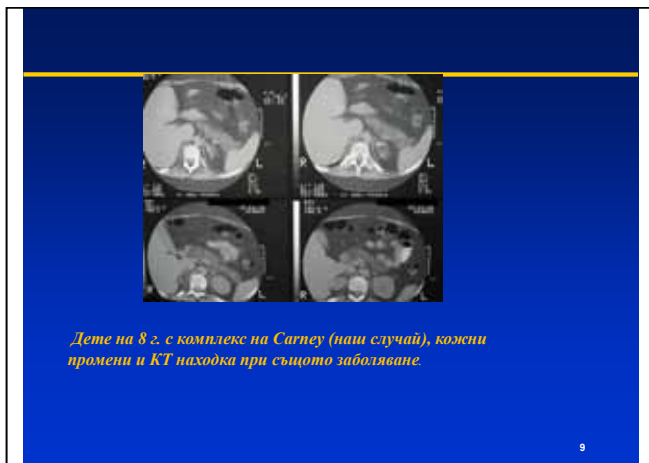
Болест на Cushing	68 %
Ектопичен АКТХ синдром	12 %
Ектопична секреция на СРХ	< 1%
- **АКТХ независим (15-20 %):**

Надбъбречен аденом	10 %
Надбъбречен карцином	8 %
Микронодуларна хиперплазия	1%
Макронодуларна хиперплазия	<1%

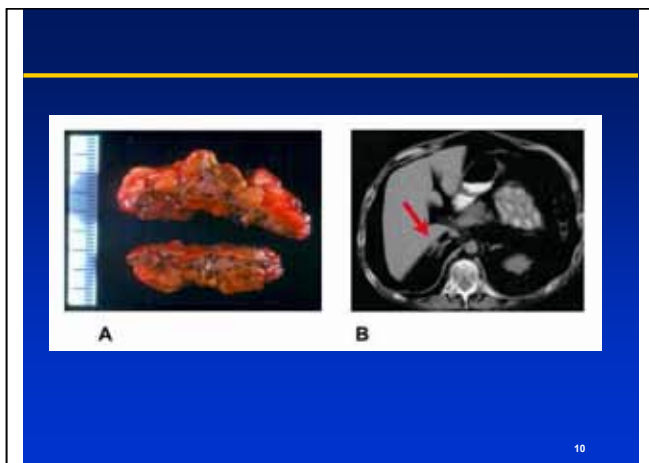
4



8



Клинични белези на комплекса на Carney	Честота на симптомите (%)
Кожни промени	77
Сърдечни миксоми	53
Кожни миксоми	33
Пигментна нодуларна адrenalна хиперплазия	26
Двустранни фиброаденоми (само при жени)	45
Тестикуларни тумори (само при мъже)	56
Хипофизни лезии, обикновено секретират растежен хормон	10
Неврални лезии (стомашни шваноми)	<5
Тиреоиден карцином	Рядко
Слухови невроми	Рядко
Хепатоми	Рядко



**Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)**

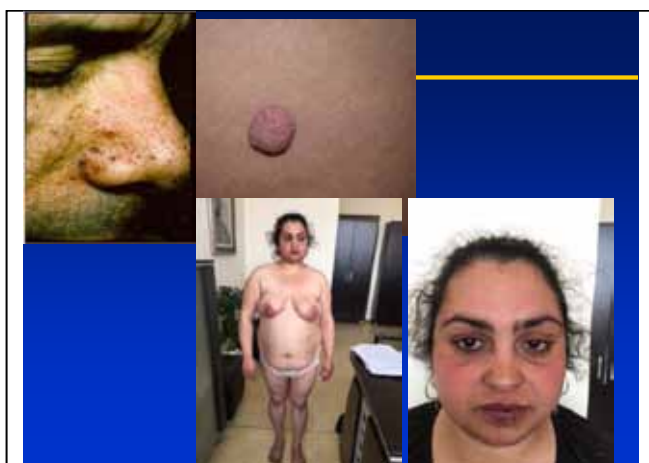
- РВМАН – характеризира се с двустранни макронодули на надбъбречните жлези (диаметър над 10 mm).
- Рядко макронодуларната хиперплазия е едностранна
- Засяга се възрастта 40 - 65 г. - повече жени
- Може да се представи като надбъбречен инциденталом
- Изявен в различна степен синдром на Cushing до асимптомни форми

**Комплекс на Carney**

- Тъмнокяфяви невуси на кожата и лигавиците - устния ръб, около очите, по конюнктивата, склерите, перианалната област, вулвата; сини невуси;
- Сърдечни миксоми - срещат се във всички сърдечни кухини и са основната причина за смърт при тези болни;
- Кожни миксоми по клепачите, външната част на ушния канал, гениталиите, ареолите; тумори, произхождащи от периферните нерви
- тумори на гърдите, тестисите, хипофизни тумори секретират растежен хормон, фоликуларен тиреоиден аденом и карцином, нодозна струма

**Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)**

- Начало в зряла възраст
- Молекулярни дефекти на сигналния път cAMP/PKA (*GNAS, GPCRs, MC2R, PDE11A, PDE8B, PRKACA, PRKAR1A*); and *MEN1, APC, FH*
- При ~55% - герминативни мутации на гена *ARMC5*, който кодира синтеза на цитозолен протеин без ензимна активност, но с различни други функции – развитие на надбъбречната кора, туморна супресия)



**Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)**

- *PDE11A* мутация е втора по честота 24–28% от болните
- По-рядко - начало в детска възраст - постзиготен соматичен мозаицизъм на гена *GNAS* за алфа субединицата на протеин Gs)
- Мутация в същия ген *GNAS1* - в рамките на синдрома на McCune-Albright
- Активираща мутация в рецептора за АСТН, *MC2R*, с последваща автономна секреция на кортизол.

### Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)

- Старо понятие ‘АСТН-независима макронодуларна надбъбречна хиперплазия’
- Интраадrenalна синтеза на АСТН с локална стимулация на кортизоловата продукция.
- Ектопичният АСТН се секретира от надбъбречни клетки локализирани субкапсуларно и в хиперпластичните нодули.

17



21

### Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)

- Синдром на Cushing зависим от храненето - 1987 г. и 1992 г. Морфологично - аденом или макронодуларна хиперплазия. Подтиснат АКТХ. Секрецията на кортизол се стимулира от glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP).
- Ектопия на рецептори за GIP, beta-R, LH/hCG (Cushing syndrome по време на бременност и след настъпване на менопауза)
- Абертни рецептори (нормално съществуващи, но с променена функция) – AVP, serotonin, ang II catecholamines и glucagon

18

### Кортизол продуциращи надбъбречно-корови аденоми

- Открити са различни соматични мутации: сигналния път на cAMP/PKA (*PRKACA*, *GNAS*, *PRKARIA*) – *Wnt/β-catenin signaling pathway* (*CTNNB1*). Начало в различна възраст
- Степента на хиперкортизолизъм и размерът на аденома зависят от съответните генетични мутации: –*PRKACA* ↓ туморен размер, начало в по-млада възраст, по-силно изявен хиперкортизолизъм
- *CTNNB1*-↑ туморен размер и по-слабо изявен хиперкортизолизъм

22

### Първична билатерална макронодуларна хиперплазия (РВМАН)

- Честота на ectopic/aberrant рецептори е висока - 77% - 87% в различните поручвания
- Тези рецептори са свързани с протеин G и стимулират аденилат циклазата
- До сега не са установени генетични аномалии, водещи до възникването на ectopic рецептори
- Лечение: двустранна адреналектомия.

19

### АКТХ секретиращи аденоми (кортикотропиноми) – болест на Cushing

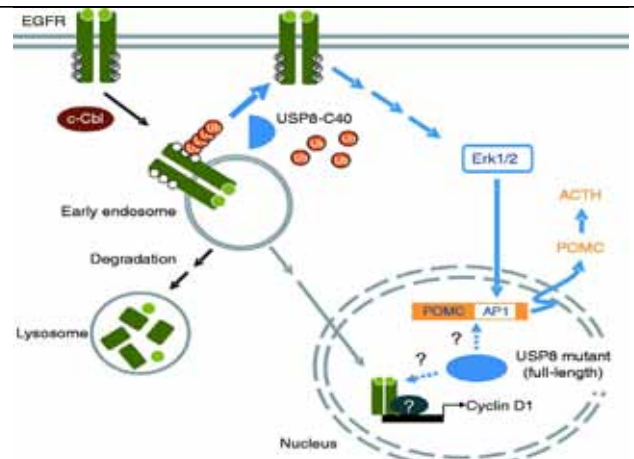
- Активиращи мутации в гена, кодиращ *ubiquitin-specific protease 8* (*USP8*). Убиквитиниране-разграждане
- *USP8* – протеин, който модулира разграждането на рецепторите за EGF и други мембранни протеини в лизозомите.
- *USP8* блокира маркирането на протеините за разграждане. Потенцира натрупването на стимулиращи растежни фактори
- Тези данни показват зависимост на кортикотропните аденоми от свързаната с *USP8* сигнална каскада

23

### Кортизол продуциращи надбъбречно-корови аденоми

- Обикновено са едностранни солитарни тумори <5 cm
- Разнообразна цитоморфология – от светли клетки, подобни на тези на *zona fasciculata* (“yellow adenomas”) до редките пигментни компактни клетки (“black adenomas”)
- Съседната корова тъкан е атрофична

20



**АКТХ секретирани аденоми  
(кортикотропиноми) – болест на Cushing**

- Около половината болни с кортикотропиноми са носители на активиращи мутации на USP8
- Открити са мутации и в други гени, но те се срещат много рядко.
- Разработват се специфични инхибитори на USP8, но все още проучванията са в ранна фаза
- Опция в бъдеще за лечение на пациентите с болест на Cushing

25

**Благодаря за  
вниманието !**

26



## ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ

Атанаска Еленкова

Fränkel 1886 г. - първото описание на феохромоцитом



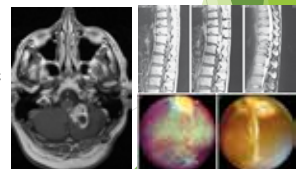
## Болест на von Hippel-Lindau (VHL)

1904 - Eugen von Hippel описва ново рядко заболяване на ретината - "angiomatosis retinae"

1926 - Arvid Lindau открива асоциация м/у хемангиобластомите на ретината и на ЦНС

Наследствено заболяване, характеризиращо се с едновременно наличие на повече от два различни тумора (бенигни или малигни)

ФЕОХРОМОЦИТОМ – в 10-20% от случаите  
ХЕМАНГИОБЛАСТОМИ (ЦНС, ретина)  
БЪБРЕЧЕН КАРЦИНОМ  
КИСТИ И СОЛИДНИ ТУМОРИ НА ПАНКРЕАС  
Тумори от ендолимфатичния сак  
Тумори на епидидимиса и широкия лигамент



18 годишна жена

- ▶ изразена редукция на тегло;
- ▶ хипертонични кризи с тахикардия до 180 уд/мин;
- ▶ главоболие, изпотвяване, побледняване,
- ▶ пулсации в епигастриума; епистаксис;
- ▶ повръщане; гръдна болка
- ▶ изразена астенодинамия;
- ▶ Уринен анализ: протеинурия; цилиндри; микроскопска хематурия
- ▶ Офталмоскопия: едем на папилите; множествени ретинени хеморагии и влажни ексудати; едем на макулата
- ▶ Бледа кожа; ливидни лигавици
- ▶ Хеморагии в ендокарда на ЛК; кръвенист ексудат в бронхите и матката; масивни хеморагии по мукозата на червата, бъбречните легенчета и пикочния мехур;
- ▶ Двустранни формации в надбъбреците, сиво-кафеникави с хемлибаренокафява сърцевина??? - АНГИОСАРКОМИ

## Генетика на болестта на VHL

- ▶ Автозомно-доминантно унаследяване
- ▶ Висока пенетрантност, повишаваща се с възрастта (97% за 60 г. възраст)
- ▶ Вариабилна експресивност (изразени генотипно-фенотипни корелации)
- ▶ Мутации в тумор-супресорен ген (VHL), 3p25/26
- 97- 99% от случаите мутацията се доказва при единия от родителите
- 1-3% от случаите – de novo мутация

Основна ф-ция: ключова роля в сигналната система, информираща клетката за моментното кислородно съдържание (кислороден сензор)

Механизъм: pVHL взаимодейства с elongin B, elongin C и cullin 2 – образува се VHL-комплекс, който притежава лигазна активност - способства за протеозомната деградация на HIF1α

Болест на VHL - дефектният протеин не взаимодейства с елонгините и не се образува VHL-комплекс. Подава се погрешен сигнал за хипоксия - т.н. нива на HIF, което води до повишена продукция на съдови растежни фактори, основно VEGF, PDGF и EPO - стимулира ангиогенезата, която е в основата на ту растеж



## Познанията ни до 2000 год.

- ▶ Заболеваемост ≈ 5:1 000 000 бр.нас./год.
- ▶ Болестност ≈ 0.1% от хипертонците
- ▶ Пик - 40-50 год. възраст;
- ▶ Мъже: жени =1:1

### Правило на десетките

- 10% в детска възраст
- 10% двустранни или множествени
- 10% открити случайно
- 10% рецидиви
- 10% екстраадrenalни форми
- 10% малигни
- 10% фамилни – NF-1; VHL; MEN-2



## Болест на VHL - форми

тип	КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Тип 1	Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС Бъбречен карцином Кисти и солидни тумори на панкреаса
Тип 2A	Феохромоцитом Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС
Тип 2B	Феохромоцитом Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС Бъбречен карцином Солидни тумори и кисти на панкреаса
Тип 2C	Феохромоцитом изолиран

\*Туморите, произхождащи от ендолимфатичния сак и епидидимиса и широкия лигамент не могат да бъдат отнесени към точно определен тип на болестта на von Hippel-Lindau.

### Болест на VHL - форми

тип	КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Тип 1	Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС <b>Бъбречен карцином</b> Кисти и солидни тумори на панкреаса
Тип 2A	Феохромоцитом Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС
Тип 2B	Феохромоцитом Хемангиобластоми на ретината Хемангиобластоми на ЦНС <b>Бъбречен карцином</b> Солидни тумори и кисти на панкреаса
Тип 2C	Феохромоцитом изолиран

\*Туморите, произлизащи от ендокринната система и епидуралния и широката пиларна не могат да бъдат отнесени към точно определен тип на болестта на von Hippel-Lindau.

## Множествена ендокринна неоплазия тип 2 (MEN-2)

## Неврофиброматоза на Reglinghausen (NF-1)

### Генетика на MEN 2

**Автомно-доминантно заболяване, дължащо се на мутация в т.нар. RET-протоонкоген**

RET ген: кодира протеин, участващ в междуклетъчната сигнализация и изпълняващ есенциална роля в:

- нормалното развитие на вегетативните неврони в тънко черво; сърце;
- нормалното развитие на бъбреците

10q11.12

Инактивиращи мутации БОЛЕСТ НА HIRSCHSPRUNG

Активиращи мутации MEN 2

### Генетика на болестта на Reglinghausen

17q11.2

- Наследствено заболяване
- Автомно-доминантно предаване
- Вариабилна експресивност.
- Две форми на заболяването: NF1 и NF2

**NF1** повишен риск за развитие на феохромоцитом, рабдомиосарком и хронична миелолевкоза

**NF2** невроми на слуховия нерв и множествени менингеоми и шваноми, няма риск за фео

### MEN-2 форми:

- MEN 2A** → Медуларен тироиден карцином (95% от случаите), Феохромоцитом (50%), Хиперпаратиреоидизъм (15%–30%).
- MEN 2B** → Медуларен тироиден карцином (100% от случаите), Феохромоцитом (50%), Марфаноиден хабитус и Множествени мукозни невроми
- FMTC** → Фамилен медуларен тироиден карцином като единствена изява на синдрома

### Диагноза

Базира се на клинични критерии:

- петна тип café au lait по кожата (над 6!) с диаметър над 5 мм при деца и над 15 мм при възрастни;
- поне 2 кожни неврофиброми;
- неви в аксилите или ингвиналните гънки;
- глиоми на нервус оптикус;
- поне 2 бенигни ирисови хамартоми
- костни лезии (дисплазия на сфероидалната кост и кортикалиса на дългите кости)
- роднини от първа степен със същото заболяване.

**Диагнозата се поставя при ≥ 2 налични симптома\***

\*National institutes of health (NIH) Consensus Development Conference criteria for the diagnosis of NF1

### След 2000 год....

- Заболеваемост ≈ 5:1 000 000 бр.нас./год.
- Болестност ≈ 0.1% от хипертониците
- Пик - 40-50 год.възраст;
- Мъже: жени =1:1

**Правило на десетките**

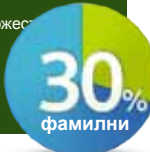
- 10% в детска възраст
- 10% двустранни или множествени
- 10% открити случайно
- 10% рецидиви
- 10% екстраадrenalни форми
- 10% малигнени
- 10% фамилни

**След 2000 год....**

- ▶ Заболеваемост ≈ 5:1 000 000 бр.нас./год.
- ▶ Болестност ≈ 0.1% от хипертониците
- ▶ Пик - 40-50 год.възраст;
- ▶ Мъже: жени =1:1

**Правило на десетките**

- 10% в детска възраст
- 10% двустранни или множест.
- 10% открити случайно
- % рецидиви?
- % екстраадrenalни?
- % малигнени?

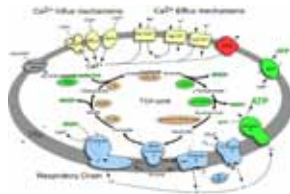


**Генотипно-фенотипни корелации при мутации в SDH-гени**

SDHB-мутации се асоцират с:

- ▶ екстраадrenalна локализация (абдоминална или торакална)
- ▶ малигнен характер на тумора
- ▶ средна възраст на изява – около 30 години
- ▶ късна диагноза поради често атипична изява (“тихи феохромоцитоми”)
- ▶ асоциация с бъбречен карцином с ранна изява

**SDHA, SDHB, SDHC и SDHD**

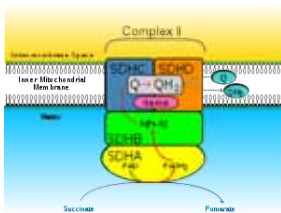


**Генотипно-фенотипни корелации при мутации в SDH-гени**

Носителите на SDHD-мутации: се асоцира с:

- ▶ параганглиоми локализирани в областта на главата и шията (HNPGLs) – 80-90% от болните
- ▶ парасимпатикови или симпатикови PGLs
- ▶ мултиплени тумори (до 75% от пациентите)
- ▶ бенигнен характер
- ▶ средна възраст на изява – около 30 години

**Сукцинатдеhidрогеназата (SDH)**



има 4 субединици:

2 хидрофилни белтъчни субединици, оформящи сърцевината на ензимния комплекс: SDHA и SDHB

2 хидрофобни белтъчни субединици (интегрални мембранни белтъци):

голяма субединица: SDHC (15kD)  
малка субединица: SDHD (12kD)

SDHA (5p15) SDHB (1p36)  
SDHC (1q21) SDHD (11q23)

**Генотипно-фенотипни корелации при мутации в SDH-гени**

SDHC-мутации:

- ▶ малък брой описани случаи в литературата
- ▶ предимно екстраадrenalни ( HNPGLs)
- ▶ предимно бенигнени

SDHA-мутации:

- ▶ синдром на Leigh (първична лактатна ацидоза; неврологични разстройства; оптикоатрофия; атаксия; миопатия )
- ▶ абдоминални параганглиоми

**SDH-гени – митохондриални тумор-супресорни гени**

SDHD\*  
SDHC\*\*  
SDHB\*\*\*  
SDHA\*\*\*\*

- ▶ Автозомно-доминантно
- ▶ Загуба на хетерозиготност на соматично ниво
- ▶ Абнормна SDH функция – натрупване на сукцинат – намалена деградация на HIF 1α- туморогенеза и ангиогенеза

**Множествена ендокринна неоплазия тип 4 (MEN 4)**

\*Baysal et al. (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 287: 848–851  
 \*\*Niemann et al. (2000) Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. Nat Genet 26:268–270  
 \*\*\*Astuti et al. (2001) Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet 69:49–54  
 \*\*\*\*Burnichon N, Briere JJ, Libe R, Vesco L, Riviere J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Benit P, Tzagoloff A, Robin P, Berthelot J, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet. 2010;19(15):3011-20

### MEN X


**Fritz 2002\*** – описва MEN-подобен синдром при плъхове, съчетаващ компоненти на MEN 1 и MEN 2; автосомно-рецесивно предаване.

- ▶ двустранни надбъбречни или множествени екстраадренални феохромоцитомы
- ▶ мултифокален МТС
- ▶ хиперплазия на паратироидните жлези
- ▶ хипофизни аденоми + двустранна катаракта

Засегнатите животни са негативни за мутации в MEN 1- и RET геновете.

- ▶ Дължи се на мутации в гена CDKN1B (12 хромозома), кодиращ p27 - протеин, инхибитор на CDK (cyclin-dependent kinase)
- ▶ P27 е инхибитор на клетъчния цикъл, тъй като CDK регулира преминаването на клетките от G1 в S фаза

\*Fritz et al. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat. *Cancer Res* 2002.



## Диада на Carney-Stratakis

### MEN 4

**\*\*Първият описан фамилен случай**  
48-г. жена с първичен хиперпаратиреоидизъм и акромегалия (30 п.в.в.р. Ту- 3 см)  
Nonsense мутация в CDKN1B ген

**Мутацията е доказана при:**  
по-голямата ѝ сестра, която е с ренален ангиолипом и по-малката ѝ сестра и нейната дъщеря - асимптоматични

**Фамилна анамнеза:**  
племенник със злокачествен тумор на тестиса  
баща с акромегалия

\*\*Pellegata NS et al. Germ-line mutations in p27 (Kip1) cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103: 15568-15563, 2006.

### Синдром на Carney-Stratakis (Диада на Carney-Stratakis)



- ▶ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН СТРОМАЛЕН ТУМОР (GIST)
- ▶ ПАРААНГЛИОМ
- ▶ автосомно-доминантно
- ▶ 50% мъже; 50% жени
- ▶ Герминативни мутации в гените за SDHB, SDHC, SDHD



Engl J Med. 2007 Sep 6;357(10):1054-6.  
Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations.  
Whitney SD, Fauci B, Stratakis GZ. International Carney-Stratakis Syndrome Consortium

## Триада на Carney

### TMEM 127 2q11

транс мембранен протеин, който динамично се свързва с мембраните на кл.везикули, ап.на Golgi и лизозомите


Тумор-супресорен ген

Мутации в този ген – при 2-3% от привидно спорадичните феохромоцитомы, негативни за останалите гени, установени до момента

Предимно феохромоцитомы, средна възраст на изява 42 години; рядко малигнени

Qin Y., Dahia PL. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010; 42(3):229-33

### Carney, 1983 описва триадата:



- стомашен лейомиосарком (GIST)
- белодробен хондром
- параганглиом

Други лезии:  
феохромоцитом, лейомиом на хранопровода и надбъбречно-корови аденоми  
**80% от пациентите са жени**  
**Няма фамилност**

Генетика: делеции на 1q12-q21 регион, който включва SDHC гена (Matyakhina et al., 2007)

### MAX

MAX: MYC associated factor X gene

Тумор-супресорен ген

Адренални, често двустранни феохромоцитомы

Риск от малигнен ход

MYC-MAX-MXD1 мрежа – мутациите са свързани с развитие и прогресия на тумори, произхождащи от невралния гръб

Comino-Méndez J, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011; 19:43(7):663-7.

## HIF2A

HIFs – транскрипционни фактори, регулиращи енергийната хомеостаза, метаболизма на желязото, еритропоезата, гликолизата.

Соматични мутации в гена за HIF-2 $\alpha$  –

- жени
- множествени PGLs
- дуоденални соматостатиноми
- полицитемия – след раждането или в ранното детство

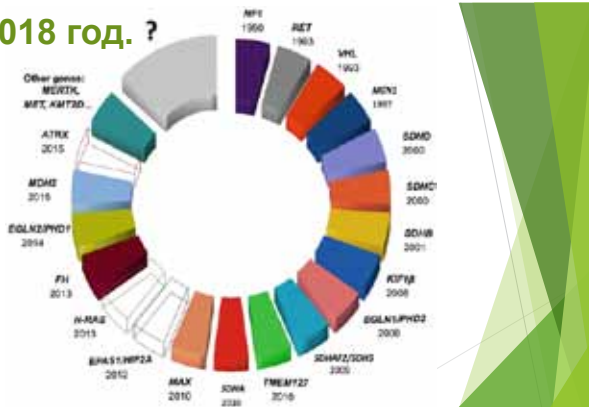
*Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. N Engl J Med. 2012;367:922-930*

*Favier J, Buffet A, Gimenez-Roqueplo AP. HIF2A mutations in paraganglioma with polycythemia. N Engl J Med. 2012 Nov 29; 367(22):2161; author reply 2161-2.*

## Задължителен генетичен анализ

- ▶ Млада възраст на диагностициране /под 30/
- ▶ Двустранни надбъбречни феохромоцитом
- ▶ Позитивна фамилна анамнеза за феохромоцитом или някой от компонентите на фамилните синдроми
- ▶ Екстраадrenalни феохромоцитом

## 2018 год. ?



Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Verner M, Ertic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *NEJM* 2007;357(13):1311-5.



Първият описан случай на феохромоцитом – фамилия с MEN 2a:  
**Феохромоцитом МТС**

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1915–1942

- ▶ Препоръчва се обсъждане на генетичен анализ при всички пациенти с PPGLs
- ▶ Предлагат се диагностични алгоритми за генетично тестване в зависимост от клиничната изява, възрастта и фамилната анамнеза

**Благодаря за вниманието!**

## НОВОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ТТР ФАП

Ивайло Търнев

### Настоящата ситуация в България

- ▶ 566 изследвани лица
- ▶ 329 с мутации в ТТР ФАП гена
- ▶ 142 диагностицирани болни с ТТР ФАП от 92 засегнати семейства
- ▶ Над 100 асимптомни носители
- ▶ 63 болни в първи стадий на лечение с Виндакел

### Настоящата ситуация в България

- ▶ Експертен център по ТТР ФАП в УМБАЛ Александровска с мултидисциплинарен екип
- ▶ Селективна скринингова програма за изследване на носителство в засегнатите семейства
- ▶ Регулярно проследяване състоянието на болните и ефекта на лечението на болните ва всеки 6 месеца
- ▶ Регулярно проследяване на асимптомните носители чрез провеждане на профилактични прегледи.
- ▶ Провеждане на ТТР ФАП академия в цялата страна

### Разпределение на мутациите

- ▶ Glu89Gln - 181 (76.37 %)
- ▶ Val30Met - 24 (10.13 %)
- ▶ Ser77Phe - 22 (9.28 %)
- ▶ Gly47Glu - 7 (2.95 %)
- ▶ Ser52Pro - 2 (0.84 %)

### Лечение с Vyndaqel (Tafamidis) - 2013

- ▶ През 2013 г. се реимбурсира лечението с Vyndaqel (Tafamidis) в България и започна лечението на първите 10 болни с ТТР ФАП в първи стадий на периферната невропатия.
- ▶ 5/10 болни продължават лечението без прояви на прогресия на заболяването;
- ▶ 4/10 болни починаха - 2 от тях през 2014 г. и 2 - от тях - през 2015 г.
- ▶ 1/10 показва прогресия на сензомоторната и автономната полиневропатия и бе включен в клинично изпитание с патизиран през 2015 г.
- ▶ Четиримата починали пациенти започнаха лечението с Vyndaqel(Tafamidis) повече от 4 години след началото на заболяването и всички имаха напреднала рестриктивна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Двама от тях починаха внезапно, а двама - от мозъчен инсулт.

### Лечение с Vyndaqel (Tafamidis) - 2014

- ▶ През 2014 г. 16 нови пациенти с ТТР ФАП в първи стадий започнаха лечение с Vyndaqel (Tafamidis).
- ▶ 3/16 спряха лечението през 2015 г. Един от тях почина внезапно, другите двама показаха прогресия на заболяването.
- ▶ И тримата пациенти са диагностицирани преди повече от 4 години и имаха напреднала рестриктивна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност.
- ▶ Един пациент прекъсна лечението поради прогресия на заболяването през 2017 г.
- ▶ Останалите 10 пациенти (62.5 %) продължават лечението.

### Лечение с Vyndaqel (Tafamidis) - 2015

- ▶ През 2015 г. 15 нови пациенти с ТТР ФАП в първи стадий започнаха лечение с Vyndaqel (Tafamidis).
- ▶ Една от тях, с напреднала рестриктивна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност, почина през 2016 г. след седем месечно лечение.
- ▶ Останалите 14 пациенти (93.3 %) продължават лечение.

### Лечение с Vyndaqel (Tafamidis) - 2016/2018

- ▶ През 2016 г. 17 нови пациенти са започнали лечение, като 13 от тях продължават лечението.
- ▶ Починаха двама пациента с Glu89Gln от сърдечна недостатъчност, получавали лечение приблизително 7 месеца.
- ▶ През 2017 г. са започнали лечение 14 нови пациента и 4 са починали от сърдечни нарушения
- ▶ През 2018 г. до момента 10 нови болни в първи стадий са започнали лечение, 4 други са в процес на изследване и двама са починали

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ В заключение през периода 2013-2018 г. 83 пациенти в първи стадий на периферната невропатия са започнали лечение с Vyndaqel (Tafamidis).
- ▶ 20/83 (24 %) са спрели лечението.
- ▶ 12/20 са починали, а 5/20 са показали прогресия на полиневропатията и 3 са отказали лечението
- ▶ 50 % не показват прогресия и продължават да са в първи стадий на полиневропатията след 48 месечно лечение;
- ▶ 62 % нямат прогресия и продължават да са в първи стадий на полиневропатия след 36 месечно лечение.

## Работата с пациентите и пациентската организация



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ Ранното започване на лечение е от критична важност за резултатите и ефекта от лечението.
- ▶ Чрез осъществяване на селективната скринингова програма в засегнатите семейства ние все по-често диагностицираме в ранен стадий пациентите с ТТР-ФАП, което позволява и ранно започване на лечение.

## Новости в лечението одобриха нов медикамент за ТТР-ФАП - 10-11 август, 2018



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ Ранното започване на лечение е от критична важност за резултатите и ефекта от лечението.
- ▶ Чрез осъществяване на селективната скринингова програма в засегнатите семейства ние все по-често диагностицираме в ранен стадий пациентите с ТТР-ФАП, което позволява и ранно започване на лечение.

**Благодаря за  
вниманието!**

## НАСЛЕДСТВЕНИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ В БЪЛГАРИЯ – ФОРМИ И КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Теогора Чамова

SCA тип	Локус	Ген/протеин	Мутация	Клиника	Възраст в началото (г.)
SCA1 (ORCA)	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтаряне	Пирамидна уредба, инстагъм, бавни скадри, полиневропатия, деменция, офталмопaresa	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтаряне	Бавни скадри, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопaresa	6-67
SCA3 (Machado-Joseph)	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтаряне	Чист церебеларен синдром, спастичет, инстагъм, офталмопaresa	5-65
SCA4	16q24-qter	SCA4/ Puratrophin-1	точкова	Чист церебеларен синдром или аксонална сенсорна невропатия	15-72
SCA5	11q13.2	SPTBN2/ Beta-III spectrin	делеция, безмислена	Чист церебеларен синдром, инстагъм, бавна прогресия	15-50
SCA6	19p13.13	CACNA1A/ CACNA1A	CAG повтаряне	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия, алекс с ЕА2 и фамилната хемиплегична мигрена	15-77
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтаряне	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна уредба	0.1-76
SCA8	12q21	KLHL18A/ Kelch-like 1	СТГ повтаряне	Саксона невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA9	-	-	неизвестен	Атаксия, офталмоплегия	-
SCA10	22q13.31	ATXN10/ Ataxin 10	ATTCT повтаряне	Епилептични припадъци, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-40
SCA11	15q14-q21.3	SCA11/ TTBK2	Точкови, делеции, инсерции	Чист церебеларен синдром, бавна прогресия	17-33
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтаряне	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хипорефлексия, деменция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	KCNK3/ KCNC3	безмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-40
SCA14	19q13.42	PRKCG/ PRKCG	безмислена	Личево мимикрия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2-pter	ITPR1/ ITPR1	точкови, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA16	8q23-q24.1	ITPR1	делеции, точкови	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или и тремор на главата	10-66
SCA17	4q27	TBP/ TBP	CAG повтаряне	Деменция, кореп, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	-	-	Аксонна сенсорна невропатия	10-37
SCA19*	1p21-q21	-	-	Деменция	20-45
SCA20	11q12	-	-	Дистония, калцифакти в nuc.dentatus, тремор	15-64
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	Екстрапирамиден синдром, когнитивна уредба	6-30
SCA22*	3p21-q23	-	-	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA23	20p13-p12.2	POYN	-	Чист церебеларен синдром или и сенсорна и пирамидна уредба	43-56

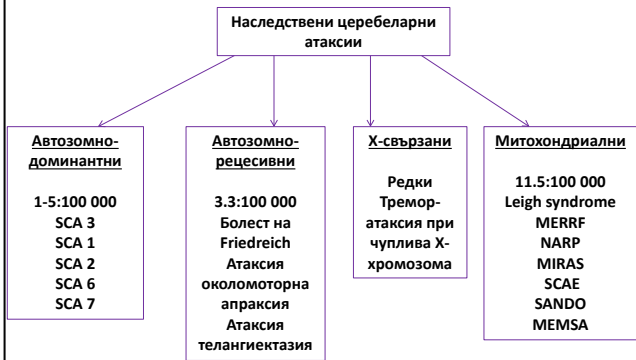
### Наследствени церебеларни атаксии- определение

- Голяма група хетерогенни невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с:
  - Прогресираща атаксия
  - Окулomotorна дисфункция
  - Дизартрия
  - Пирамидни симптоми
  - Екстрапирамидни симптоми
  - Пигментна ретинопатия
  - Периферна невропатия
  - Когнитивни нарушения
  - Други системни прояви



SCA27	13q33.1	FGF14/ FGF14	Безмислена	Постурален тремор, дискимезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22-p11.2	AFG3L2	-	Офталмопaresa, инстагъм, тоза, бавна прогресия	12-36
SCA29	3p26	ITPR1	-	Непрогресираща, вариабилен фенотип	вродена
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	Бавно прогрессираща атаксия атака, пирамидна уредба, инстагъм	След 20
SCA31	16q22	BEAN1	TGGAA повтаряне	Чист церебеларен синдром	-
SCA32	7q32	-	-	-	-
SCA35	20p13	TGM6	-	Периферна невропатия	-
SCA36	20p13	NOP56	-	Фасцикулация, мускулна слабост, късно начало	Късно начало
SCA37	1p32	-	-	Абнормни вертикални очни движения	-
SCA38	6p12.1	ELOVL5	-	Аксонна невропатия	Късно начало
SCA40	14q32.11	CCDC88C	-	Квадрипирамиден синдром и спастичност	Късно начало
DRPLA	12p13.31	ATN1/	CAG повтаряне	Епилептични припадъци, кореп, деменция, миоклонус	0-59
SCA42	17q21.31	CACNA1G	»Arg175His	Квадрипирамиден синдром	-
ADCA12	19p13.2	DNMT1	-	Сакрадни плантатородвигателни движения	-
ADCA13	19p13.2	DNMT1	-	Глухота, съвещен дефицит, нарколепсия	-
Хипомиелинизираща лезиоцефалопатия	19p13.3	TUBB4A	-	Хипомиелинизация, атрофия на базилните ганглии, ригидно повишен мускул тонус, дистония, кореп	-
GRD2-свързана спиноцеребеларна атаксия	6q27.1-q27.2	GRD2	Rarely AD; primarily associated with AR inheritance?	Изоставане в НТР, нарушен слух, абнормни очни движения	-
Чиста церебеларна атаксия	9p21.2	CSorf72 *	-	Други родственности с фронтотемпорално деменция и ЛАС	-

### Наследствени церебеларни атаксии- класификация



### Спиноцеребеларна атаксия тип 1

- 12 пациента от 11 семейства
- Начало на оплакванията от 35 до 58 г
  - Прогресираща статична, локомоторна и динамична атаксия
  - Дизартрия
  - Сакадирани очни движения
  - Квадрипирамиден синдром
  - Псевдобулбарни белези
- MPT данни за малкомозъчна атрофия
- ЕНГ с данни аксонна невропатия
- Невропсихологично изследване- леко когнитивно нарушение при 3 болни, с преобладаващо засягане на ексекутивните функции
- Антитипация спрямо болните от предходните поколения

### Автозомно-доминантни церебеларни атаксии

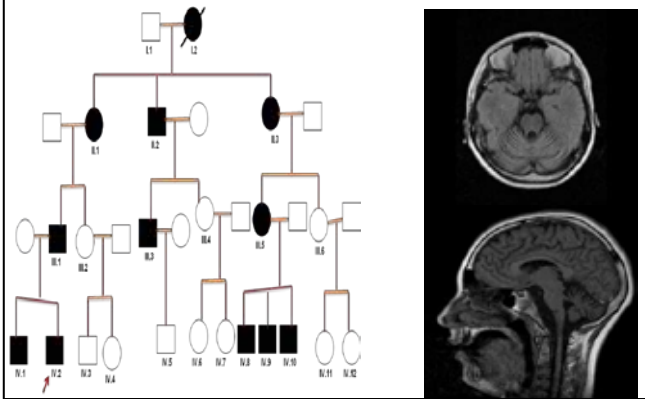
- Комплексни заболявания с вариабилна възраст на начало
- В голям процент от формите- патологична CAG тринуклеотидна експанзия, водеща до антиципация

### Спиноцеребеларна атаксия тип 2

- 18 пациента от 8 семейства с анамнестични данни за
- Начало от 7 до 53 г.
  - Различна тежест на панцеребеларния синдром с по-изразена палеоцеребеларна симптоматика със статична и локомоторна атаксия в неопределена посока, атактична походка, лека дисметрия в горни крайници, дисметрия и интенционен тремор в долни крайници, генерализирана мускулна хипотония, едър хоризонтален нистагъм при поглед встрани, дисдиадохкинезия, скандиран говор
  - Квадрипирамиден синдром
  - Миоклонии
- ЕНГ с данни за аксонна невропатия при 6 засегнати
- Невропсихологично изследване установява леко когнитивно нарушение при 1 болни и лек дементен синдром при 1



### Спиноцеребеларна атаксия тип 2



Спиноцеребеларна атаксия	Ген	OMIM	Възраст	Изоставане в психомоторното развитие, МР данни за церебрална атрофия
SCAR11	AR5YT14	614229	Зряла възраст	Изоставане в психомоторното развитие, МР данни за церебрална атрофия
SCAR13	GRM1	614831	Неонатално	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, ниска ръст, епилептични пристъпи, МР данни за церебрална атрофия
SCAR15	KMAA026	615705	Детска възраст	Епилепсия, умствено изоставане, МР данни за липса на церебрална атрофия
SCAR7	TRP1	609270	Детска възраст	Пирамидни белези, засягане на задните стълбци на гр. Мозък, тремор, МР данни за церебрална и поинина атрофия
SCAR18	GRID2	616204	Неонатално	Изоставане в психомоторното развитие, ретинална дистрофия, МР данни за церебрална атрофия
SCAR16	STUB1	615768	Вариабилна	Пирамидни белези, невропати, хипогонадизъм, МР данни за церебрална атрофия
SCAR12	WVOK	614322	Неонатално до детска възраст	Епилепсия с ГТКГ, умствено изоставане, спастичитет, МР данни за церебрална и церебрална атрофия
SCAR20	SNX14	616354	Неонатално	Умствено изоставане, намален слух, макроцефалия, дисморфизъм, МР данни за церебрална атрофия
SCAR17	CWF19L1	616127	Неонатално	Умствено изоставане, МР данни за церебрална хипоплазия
LRNS/SCAR19	SLC9A1	616291	Детска възраст	Гушота, МР данни за вермисна атрофия
SCAR2	PMPCA	213200	Неонатално	Не прогресивна церебрална атрофия, когнитивен дефицит, ниска ръст, МР данни за церебрална атрофия
SCAR21	SOX11	616719	Детска възраст	Чернирибна недостатъчност, периферна невропатия, лек когнитивен дефицит, МР данни с церебрална атрофия, изтъняване на п. opticus
SCAR22	VWA3B	616948	Зряла възраст	Когнитивен дефицит, пирамидни белези, МР данни за церебрална атрофия и тънък corpus callosum
SCAR3	TDR2	616949	Детска възраст	Тонични пристъпи, когнитивен дефицит, дисморфизъм
SCAR24	UBA5	617133	Детска възраст	Катаракти, периферна невропатия, МР данни за церебрална атрофия
Церебрална атрофия	TNFR1L	-	Детска възраст	Изоставане в психомоторното развитие, пирамидни белези, МР данни за вермисна хипоплазия

### AP церебеларни атаксии

- Ранно начало, преди 20-годишна възраст
- Прогресивно засягане на малък мозък, мозъчен ствол и спиноцеребеларни пътища
- Асоциирано с други прояви от страна на НС (полиневропатия, спастичитет) и други органи (кардиомиопатия и катаракти)
- Условно разделяне на:
  - AP атаксии
  - AP заболявания с атаксия, влизащи в ДД (болест на Нимън Пик, абеталипопротеинемия, SPG7)

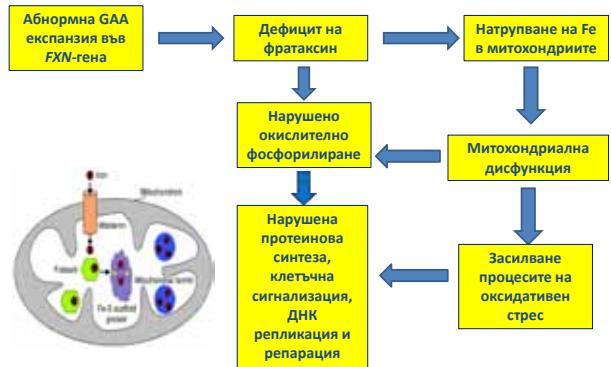
### Атаксия на Friedreich

- Болестност на 1:29 000
- Западно-източен градиент в Европа, с най-много диагностицирани болни във Франция, Испания и Ирландия
- Мутации във FXN- гена
  - В норма 6-34 GAA повторения
  - При болните- 67-1700 GAA повторения
- Намален синтез на митохондриалния протеин фратаксин



Заболяване	Ген	OMIM	Начало	Допълнителни клинични прояви и характеристики от наследствеността
Атаксия телангиектазия (AT)	ATM	209800	Детска възраст	Телангиектазия, окуломоторна атаксия, фотосензитивност, инжунки дефицит, повишен риск от неоплазми, повишена нива на α-фетотропин, церебрална атрофия
Атаксия телангиектазия подобни заболявания (ATLD)	MRE11	604391	Детска възраст	Окуломоторна атаксия, МР данни за церебрална атрофия
Атаксия окуломоторна атаксия 1 (AOA1)	PCNA	615919	Детска възраст	Телангиектазия, намален слух, фотосензитивност, когнитивен дефицит, ниска ръст, МР данни за церебрална атрофия
AOA2	EAOH APTX	208920	Детска възраст	Окуломоторна атаксия, когнитивен дефицит, хиподобулинемия, хиперхолестеролия, церебрална атрофия
AOA3	SLTX	606002	Юношеска възраст	Полиневропатия, пирамидни белези, окуломоторна атаксия, тремор на главата, дистония, повишена нива на α-фетотропин, церебрална атрофия
AOA4	RK385	615217	Юношеска възраст	Окуломоторна атаксия, сензомоторна полиневропатия, МР данни за церебрална атрофия
AOA4	RNKP	616267	Детска възраст	Дистония, окуломоторна атаксия, полиневропатия, когнитивен дефицит, МР данни за церебрална атрофия
Церебротензионна атаксия (CTA)	CYP27A1	213700	Детска възраст	Деменция, пареза, сужожили изкаптоми, атрофия на роговицата, катаракти, повишена нива на cholesterol, МР данни за церебрална атрофия, церебрална и церебрална вентрикуломегалия
Атаксия с дефицит на витамин Д (AVED)	VDR	277460	Юношеска възраст	Retinitis pigmentosa, тубулации на главата, ниски скрепни нива на витамин Е, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на маломозъчна атрофия
Болест на Friedreich (FRDA)	FXN	229300	Детска-юношеска възраст	Пирамидни белези в положителен рефлекс на Babinski, сколиоза, хипертрофична кардиомиопатия, сетивна аксона невропатия, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на маломозъчна атрофия
AP системна атаксия Шарко-Бариана-Хершфелда (ARSAACS)	SACS	270550	Неонатално или детска възраст	Системна парализация, рес синдром, МР данни за церебрална атрофия, линейни когнитивни лезии на T2 в rois
Спиноцеребеларна атаксия аксона невропатия 1 (SCAN1)	TDR1	607250	Юношеска възраст	Периферна аксона сензомоторна полиневропатия, дистална мускулна атрофия, хиперхолестеролия, МР данни за церебрална атрофия
Султан атаксия	ATCAV	601238	Неонатално	Изоставане в психомоторното развитие, хипотония, страбизъм, МР данни за церебрална хипоплазия
Секваторна атаксия, атаксия с дистрофия и офталмопатия (SANDO) и митохондриална рецесивна атаксия (MRAS/SCAE)	POLG1	607459	Зряла възраст	SANDO - секваторна атаксия, офталмопареза, микоплус, птоза, МР данни за церебрална атрофия, лезии в болото мозъчно вещество, MRAS - церебрална и секваторна атаксия, епилепсия, мигрена, микоплус, МР лезии в болото мозъчно вещество на малкия мозък и thalamus

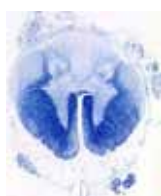
### Етиопатогенеза на атаксията на Friedreich



Церебрална атаксия, умствено изоставане с или без полова на четири крака 1 (DYS/SCAR03)				полова на четири крака, МР данни за хипоплазия на долната част на себелите, хамингия
Церебрална атаксия, умствено изоставане с или без полова на четири крака 2 (SCAR02)	WDR81	610185	Неонатално	Полова на четири крака, когнитивен дефицит, МР данни за хипоплазия на малкия мозък и corpus callosum
SCAR03	CAB	613227	Неонатално	Леоно умствено изоставане, полова на четири крака, МР данни за церебрална атрофия и лезии в болото мозъчно вещество
SCAR04	ATP8A2	615268	Неонатално	Когнитивен дефицит, полова на четири крака, МР данни за церебрална атрофия
Спиноцеребеларна атаксия начало в ранна детска възраст (OSCA/MTDPS7)	CL0B2	271245	Неонатално	Атаксия, мигреноза, оптична атрофия, офталмоплегия, намален слух, сколиоза, хипогонадизъм, чередоборно засягане, МР данни за умерена атрофия на мозъчния ствол и себелите
Синдром Милгрос-Форген (MS)	SL1	248800	Детска възраст	Катаракти, умствено изоставане, мигреноза, ниска ръст, МР данни за церебрална атрофия
Дилатативна кардиомиопатия с атаксия (OSCA/MSCA5)	DNAJC19	610198	Неонатално	Дилатативна кардиомиопатия, непергерска церебрална атаксия, умствено изоставане, дистрофия на тестисите, анемия, повишена урина 3-methylglucosaminic acid, infantile onset
AP церебрална атаксия (ARSA)	SYNE1	612016	Зряла възраст	Ниска церебрална атаксия, когнитивен дефицит, пирамидни белези, МР данни за церебрална атрофия
ARSA2	ADCK3 (CAB1)	612780	Детска възраст	Намалена толерантност при физически натоварвания, епилепсия, микоплус, когнитивен дефицит, МР данни за церебрална атрофия, глюкоза фокуси
ARSA3	AND10	613728	Юношеска или зряла възраст	Когнитивен дефицит, инстатни надолу, МР данни за церебрална атрофия
Пристъпи, гушота, атаксия, умствено изоставане, невропатик дисбаланс (ASAM)	KCNJ10	612780	Неонатално	Епилепсия, намален слух, умствено изоставане, тубулопатия, електролитен дисбаланс, МР без церебрална атрофия
Аномалияна церебрална и периферична атаксия, гушота и захарен диабет (ASPH)	DNAJC3	616192	От детска до зряла възраст	Захарен диабет, засягане на централни двигателни неврони, гушота, МР данни за церебрална атрофия
Атаксия с хипогонадизъм	RNF216	212840	От детска до зряла възраст	Хипогонадотропен хипогонадизъм, демонция, хоризв, МР данни за церебрална атрофия
Спиноцеребеларна атаксия 4 (SPCA4)	MTRAP	613672	Детска възраст	Системна парализация, оптична атрофия, когнитивен дефицит
ARSA5	ABHD12	612674	Юношеска възраст	Сензомоторна полиневропатия, катаракти, намален слух, МР данни за вариабилна

### Патологоанатомични характеристики при атаксията на Friedreich

- Гръбначен мозък- редуциран обем на **задните и странични стълбове**, дегенерация и глиоза в задните стълбци, по-изразена във **fasiculus gracilis**, спиноцеребеларните пътища, **задните коренчета** и **пирамидните пътища** дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури
- Дегенеративни промени и намален брой на големите неврони в **спиналните ганглии**, **клетките в колоната на Clarke** в **задните рога** на гръбначния мозък, **nucleus dentatus** и **ядрата на VIII, X и XII ЧМН**
- Дегенерация на **дебеломиелинизирани нервни влакна**
- Хипертрофична кардиомиопатия с железни отлагания в миоцитите и миокардиофибоза



### Клинични форми на атаксията на Friedreich

Класическа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начало между 5 и 25 г.</li> </ul>
Късна	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начало след 25 г.</li> <li>Бавна прогресия, системни прояви- редки</li> </ul>
Много късна	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начало след 40 г.</li> <li>Бавна прогресия, системни прояви- редки</li> </ul>

### Атаксия окулomotorна апраксия 2

- Мутации в гена, кодиращ протеина сенатаксин (SETX), 9q34
- Ядрен протеин, ДНК/РНК хеликаза, участваща в ДНК репарацията в отговор на оксидативен стрес и в координацията на транскрипцията
- Атаксия, аксонна сензомоторна полиневропатия, окулomotorна апраксия и повишени серумни нива на алфа-фетопротеин
- АД мутации в този ген при пациенти с латерална амиотрофична склероза

### Клинични прояви при атаксията на Friedreich

- Статична и локомоторна атаксия
- Дизартрия
- СР арефлексия в долни крайници, колени СР запазени
- Смутен вибрационен усет
- Патологични рефлексии от групата на Бабински
- Мускулна слабост и хипотрофии в долните крайници
- Хипотрофии на горните крайници
- Сколиоза, деформитети на ходилата (pes cavus, палец чукче)
- Намаление на зрителната острота
- Хоризонтален нистагъм, сакадирани верзионни очни движения
- Дисфагия
- Сфинктерни нарушения
- Аксонна невропатия
- Кардиомиопатия
- Захарен диабет



### Атаксия окулomotorна апраксия 2 в България

	Пациент 1	Пациент 2
Пол	Мъжки	Мъжки
Възраст на начало	18 г.	20 г.
Възраст при поставяне на диагнозата	29 г.	23 г.
Неврологичен статус- синдроми	Дискоординационен Лек полиневропатен	Дискоординационен Полиневропатен- изразен
SARA	20	18
Невроофталмолог	Нистагъм, без окулomotorна апраксия	Нистагъм, без окулomotorна апраксия
ЕНГ	Аксонна невропатия	Аксонна невропатия
Невропсихолог	Нормално функциониране	ЛКН
АФР*	84.7	94.36
MPT	Малко мозъчна атрофия	Малко мозъчна атрофия
Генетичен резултат	делеция в екзон 7, с.5825Т>С в SETX- гена	с.6106+1G>T, с.5825 Т>С в SETX- гена

### Клинични характеристики на късната форма на FRDA

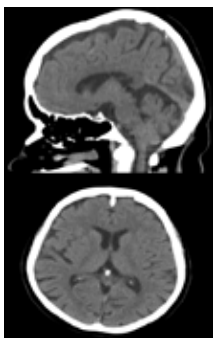
- Късно начало след 25 г. възраст и по-бавна прогресия, всл. GAA експанзия под 500
- Водеща статична и локомоторна атаксия
- Значително по-редки не-неврологични прояви
- Кардиомиопатия липсва при около 40%
- Диабет рядко
- При някои пациенти спастична квадрипареза, без изразена атаксия
- Аксонна невропатия- задължителна проява
- Предимно вермисна атрофия на МРТ на главен мозък

### Атаксия- телангиектазия, болест на Louis- Var

- Мултисистемно заболяване
- Болестност 1:40 000–1:100 000
- Основни характеристики
  - Церебеларна дегенерация с атаксия с ранно начало, хореоатетозни хиперкинези и окулomotorна апраксия
  - Имунен дефицит
  - Окулокутанни телангиектазии
  - Радиосензитивност
  - Повишен риск от тумори, предимно левкемии и лимфоми
  - Повишен серумен алфа-фетопротеин

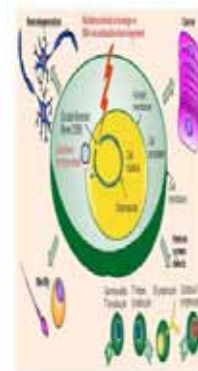
### Болест на Фридрайх в България

- 14 генетично верифицирани болни в България
  - 13 с класическа форма
  - 1 с късно начало на 28 г.в. С преобладаваща неврологична симптоматика и липса на системни прояви



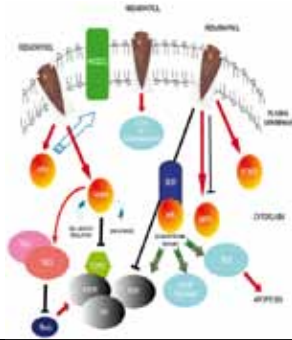
### Атаксия- телангиектазия, болест на Louis- Var

- ATM- ген-11q22-23- 66 екзона
- Над 600 описани мутации
- ATM протеин- член на семейството на фосфатидилинозитол-3-киназа протеините
- ATM фосфорилира трансдюсерни и ефекторни молекули, участващи в регулацията на клетъчния цикъл, ДНК репарацията и апоптозата (H2A.X, nibrin, p53, SMC1, CHK2, 53BP1, FANCD2)
- Повишена чувствителност към йонизираща радиация, повишена честота на хромозомни аберации



**Атаксия- телангиектазия, болест на Louis- Var**

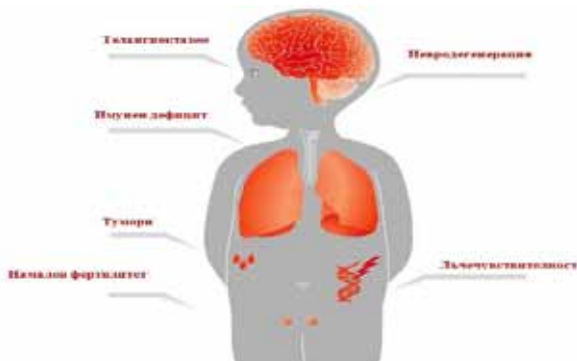
- Комбинация от безсмислени мутации- класически тежък фенотип, поради липса на синтез на ATM
- Погрешно смислени мутации- по-лек фенотип при остатъчна функция на ATM- **ВАРИАНТ НА АТАКСИЯ-ТЕЛАНГИЕКТАЗИЯ**



**Окулокутанни телангиектазии**



**Клинични характеристики на Атаксия-телангиектазия**



**МРТ на главен мозък при пациенти с Атаксия-телангиектазия**



**Клинична вариабилност на Атаксия- телангиектазия**

Класически фенотип	Начало	Вариант
1-5 г.	Начални симптоми	0-34 г.
Статична и лентомоторна атаксия	Атаксия	Разнообразни: хоревато-кинези, хиперкинези, тремор на пощя
+	Церебеларна дисартрия	+/-
+	Окуломоторна апраксия	+/-
+	Нистагъм	+/-
+/-	Хоревани и дистонични епизоди	+
+/- (25%)	Миеломеланом	+/-
+	Тремор	+
8-10 г.	Загуба на самостоятелна походка	Широка вариация
+ около 6 г.	Очи и кожни телангиектазии	Рядко
Изоставане в растежа Липса на вторични половы белези Захарен диабет	Ендокринни нарушения	Рядко забавено полово развитие
Т-клетъчни левкемии, В-лимфоцитни лимфомы, тумори на млечната жлеза, яйчиците, стомашо, меланомы и т.д.	Злокачествени новообразувания	Т-клетъчни левкемии, В-лимфоцитни лимфомы, тумори на млечната жлеза, яйчиците, стомашо, меланомы и т.д.
Дефицит на IgA, IgG2 и IgG4	Имуни дефицит	Нормални нива на IgG2 и IgG4
+	Респираторен тип дихителна недостатъчност	-
+	Повишен α-фетопротин	+
Аксонална свезомоторна полиневропатия	ЕМГ	Аксонална свезомоторна полиневропатия Преддиородова уреда
Маломозъчна атрофия	МРТ на главен мозък	Нормален до маломозъчна атрофия с по-изразено засегане на vermis

**Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites**

- 13 пациенти от затворена инбредна общност на канадски Менонити, хомозиготи по с.6200 CA (p. A2067D) в ATM
- Без данни за атаксия, церебеларна атрофия и телангиектазии
- Висока честота на злокачествени новообразувания

**Хетерозиготни носители с ATM мутации**

- Повишен риск от лимфоми, левкемии и рак на млечната жлеза
- Повишен от сърдечно-съдови заболявания

**LETTER TO THE EDITORS**

**Novel ATM mutation in a German patient presenting as generalized dystonia without classical signs of ataxia-telangiectasia**

Christoph Kuban · Christian Gellera · Thilo Dörk · Moritz Meisel · Nadia Bischof · Thomas Klöppel

- Двоен хетерозигот **c.8147T>C, p.V2716A; c.8578\_8580delTCT, p.S2860del**
- 45-годишна жена
- Забавено ранно моторно развитие, затруднен говор и преглъщане, хиперкинези от ранна детска възраст
- Множество тонзиларни абцеси в юношеска възраст
- Неврологичен статус с генерализирана дистония, вкл. тортиколис, дистоничен тремор на главата и оромандибуларна дистония, статичен тремор на ръцете
- Повишена честота на малигненни заболявания в семейството



### Церебеларна атаксия, всл. мутации в ANO10 в България

- Хомозиготна мутация p.Leu384fs
- Трима болни от 1 семейство
- Начало 6-7 г.в. с дизартрия
- Локомоторна атаксия от 16-17 г.в., затрудняваща самостоятелната походка на 27-28 г.в.
- Лека динамична атаксия
- Хиперметрични сакади, хоризонтален и вертикален нистагъм
- Пирамидни белези с оживени СР
- Когнитивен дефицит със засягане на всички когнитивни сфери

### Клинични характеристики на българските пациенти с Атаксия телангиектазия- вариант

- 27 генетично верифицирани
  - 24 хомозиготна мутация p.V2716A в ATM гена
  - 3 двойни хетерозиготи за p.V2716A и p. Lys1192
- Начални прояви- от 14-дневна до 20-годишна възраст
- Изразена клинична вариабилност по отношение на тежестта на хиперкинезите
- Дистонни и хорейчни хиперкинези, ангажиращи предимно шията и горните крайници, дистонична дизартрия, при тежките случаи и дисфагия
- Тремор на главата, статичен, постурален и интенционен тремор в горни крайници
- По-рядко ангажиране на краката в рамките на тремор и дистонии



### Клинични характеристики на българските пациенти с Атаксия телангиектазия- вариант

- Миклонии при 3
- При 4- пирамидни белези в рамките на оживени сухожилни рефлексии
- При 5 болни в началото на заболяването- нестабилна походка
- Четири с конюнктивални телангиектазии
- Бавна прогресия
- Невроизобразяващи изследвания- в норма при всички изследвани
- Липса на повишена честота на неоплазии
- Повишени нива на алфа-фетопротеин

### Конгенитална атаксия, всл. мутация в Congenital Metabotropic Glutamate Receptor 1 (GRM1)

REPORT

**Autosomal-Recessive Congenital Cerebellar Ataxia Is Caused by Mutations in Metabotropic Glutamate Receptor 1**

Yaelina Glogantcheva,<sup>1,2,3</sup> Dinkar M. Aramouni,<sup>1,2,3</sup> Eleng Argutcheva,<sup>1,2,3</sup> Katherine R. Smith,<sup>4,5,6,7</sup> Toshiro Chikama,<sup>8</sup> Lutz Fimmers,<sup>9</sup> Michael Baryshev,<sup>1,2,3</sup> Thai Nguyen,<sup>10</sup> Sylvia Chernikova,<sup>1</sup> Yoneta Bogdanova,<sup>1</sup> An Kaprelyan,<sup>1</sup> Lyudmila Angelova,<sup>1</sup> Bhanu Moran,<sup>11</sup> David Chantrelle,<sup>12</sup> Radka Katerina,<sup>13,14</sup> Metacko Babik,<sup>15,16</sup> Ivanka Todorova,<sup>17,18</sup> and Luba Baloghova<sup>19,20</sup>

- 10 пациенти от 5 родословия
- Изоставане в психомоторното развитие
- При 5 самостоятелната походка никога не е била възможна
- Панцеребалерен синдром
- Дизартрия
- Пирамидни белези
- Погледно провокиран хоризонтален нистагъм, хипоцентрични сакади, абдукторен дефицит, страбизъм, птоза
- От лека до дълбока умствена изостаналост

### Церебеларна атаксия с нистагъм надолу и засягане на долния двигателен неврон ANO10

REPORT

**Targeted Next-Generation Sequencing of a 12.5 Mb Homozygous Region Reveals ANO10 Mutations in Patients with Autosomal-Recessive Cerebellar Ataxia**

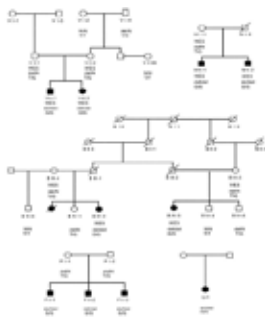
Svetlana Yoncheva,<sup>1</sup> Aleksandra Hristova,<sup>1</sup> Kirovka P.P. Melchev,<sup>1</sup> Christian Salinas,<sup>2</sup> Katerina Novakova,<sup>3</sup> Svetlana Yoncheva,<sup>1</sup> Aydin de Buisson,<sup>4</sup> Michel Beaudet,<sup>5</sup> Marianne Auberson,<sup>6,7,8</sup> Maria Assaoui,<sup>9</sup> Svetlana Yoncheva,<sup>1</sup> Sabina Khatun,<sup>10</sup> Todorova,<sup>11</sup> Yveline Mitocheva,<sup>12</sup> Hanne Leuchowits,<sup>13</sup> Katerina Novakova,<sup>14</sup> Kirovka P.P. Melchev,<sup>15</sup> Albert Uebachs,<sup>16</sup> Alexander Omer,<sup>17,18,19</sup> Albert Reinkens,<sup>20,21,22</sup> Peter Adamec,<sup>23</sup> Hans H.L. van de Venning,<sup>24</sup> Marjolijn M.V.A.F. Schrooten,<sup>25</sup> Angelina Hristova,<sup>26</sup> Michael Baryshev,<sup>27</sup> Peter Atanasov,<sup>28</sup> Jutta Wurst,<sup>29</sup> Jutta Schmitt,<sup>30</sup> Radka Katerina,<sup>31</sup> Hans Schöls,<sup>32,33</sup> and Luba Baloghova<sup>34</sup>

The American Journal of Human Genetics 87, 1–7, November 12, 2010

- ANO10- вероятно кодиращ калциево активиран хлориден канал
- Начало между 20-35 г.
- Нистагъм с хиперметрични сакади
- Дизартрия
- Леки мускулни хипотрофии в проксималните части на горни крайници
- Фасцикулации
- Преднорогова увреда на ЕМГ
- Церебеларна атрофия



### Конгенитална атаксия, всл. мутация в Congenital Metabotropic Glutamate Receptor 1 (GRM1)

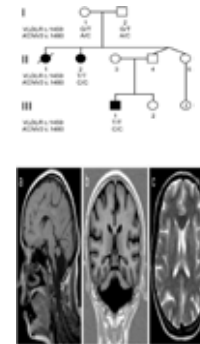


Две мутации в хомозиготно състояние в GRM1- гена  
•с.2652\_2654del  
•с.2660 2T>G

•GRM1 кодира метаботропен глутаматен рецептор mGluR1 с висока експресия в клетките на Purkinje и играе важна роля в малкомозъчното развитие и синаптичната пластичност

### Вродена атаксия при нова мутация гена за very-low-density lipoprotein receptor (VLDLR)

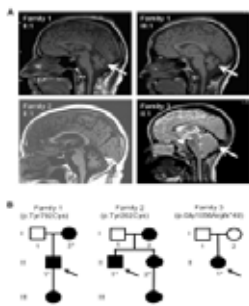
- Трима болни
- Родени от нормално протекли бременности и раждания
- Изоставане в невропсихичното развитие
- Проходили нестабилно със залитане между 10-12 годишна възраст,
- Започнали са да казват единични думи и кратки фрази от 10-16 годишна възраст
- Без съществена прогресия на атаксията или когнитивния дефицит във времето
- Нисък ръст и тегло, под 2 SD спрямо нормите за възрастта.
- Тежък дикоординационен, предимно палеocereбеларен синдром, пирамидни белези в четирите крайника и умерена към тежка степен на умствена изостаналост.
- Понтоcereбеларна хипоплазия с пахигирия във фронтотемпоралните зони



### Dominant Mutations in GRM1 Cause Spinocerebellar Ataxia Type 44

Lucretia M. Watson,<sup>1</sup> Elizabeth Bardsley,<sup>1</sup> Ricardo Fariñas Schuckenberg,<sup>2</sup> Jonathan Williams,<sup>3</sup> Conceição Bettencourt,<sup>4,5</sup> Jennifer Lickiss,<sup>6</sup> Katharine Fawcett,<sup>7</sup> Samuel Chokro,<sup>8</sup> Yvonne Wallis,<sup>9</sup> Penny Clouston,<sup>3</sup> David Sims,<sup>7</sup> Henry Houlden,<sup>4</sup> Esther B.F. Becker,<sup>10,11</sup> and Andrea H. Némethy<sup>12,13</sup>

- Атаксия с късно начало между 20 и 50 г.в.
- Ангажиране на tr. Corticospinalis с квадрипирамиден синдром със спастичитет в долните крайници

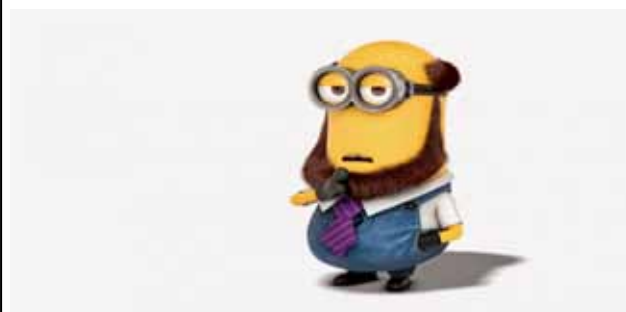


### Заклучение

- Голяма група комплексни прогресиращи невродегенеративни заболявания
- Въпреки големият напредък на генетичните изследвания над 25% от пациентите остават без установен генетичен дефект
- Възможности за лечение

### Вродена атаксия при нова мутация гена за very-low-density lipoprotein receptor (VLDLR)

- Dysequilibrium syndrome (DES)- група от заболявания с AP на унаследяване, клинично характеризиращи се с непрогресираща cereбеларна атаксия и умствено изоставане
  - VLDLR (very low density lipoprotein receptor)
  - CA8 (carbonic anhydrase VIII)
  - WD81 (WD repeat domain 81)
  - VLDLR - регулация на невронната миграция в мозъчната и малкомозъчната кора чрез взаимодействие с гликопротеина реелин



**БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**

## НАУЧЕН СИМПОЗИУМ NOVARTIS

- ▶ **Откриване**  
**Р. Стефанов**
  
- ▶ **Клиничен случай**  
**В. Стоева**
  
- ▶ **Системна мастоцитоза – епидемиологична оценка за България**  
**Р. Стефанов**
  
- ▶ **Системна мастоцитоза – решения за клиничната практика**  
**Б. Стоичков**

## СИСТЕМНА МАСТОЦИТОЗА – ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА ЗА БЪЛГАРИЯ

Румен Стефанов

### Мастоцитоза

- Мастоцитозата представлява **хетерогенна група от разстройства**, характеризиращи се с пролиферация и натрупване на неопластични мастоцити в един или повече органи или системи.
- Въз основа на различни класификации, мастоцитозата може да бъде разделена на **кожна мастоцитоза**, при която не се открива системно засягане, **системна мастоцитоза** и **локализирани мастоцитни тумори**.
- Актуална класификация на СЗО от 2016 г. на мастоцитозите

### Системна мастоцитоза



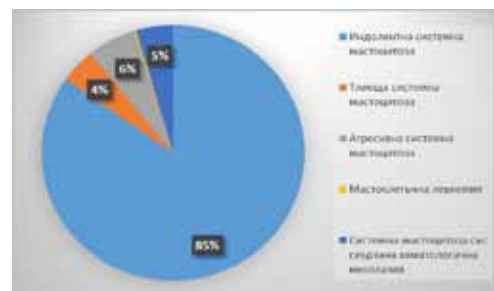
### Методология

- Търсене по ключови думи „mastocytosis”, „systemic mastocytosis”, „epidemiology” и „prevalence” в **PubMed/MEDLINE** без ограничения.
- За идентифициране на опит от България с това заболяване са потърсени публикации на български език в базите данни **Google Scholar** и **Централна медицинска библиотека**.
- Допълнително са прегледани епидемиологичните данни за системната мастоцитоза в европейския референтен портал за редки болести **Orphanet**.

### Данни на Orphanet

Системна мастоцитоза				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болестност: 3.75 на 100 000 души</li> <li>• Заболеваемост: 0.9 на 100 000 души на година</li> </ul>				
Индолентна	Тлеетса	Със свързана хематологична неоплазия	Агресивна	Мастоцитъчна левкемия
Болестност: 3.8 на 100 000 души	Няма публикувани данни	Няма публикувани данни	Болестност: 0.33 на 100 000 души	Няма публикувани данни

### Италия (2016)



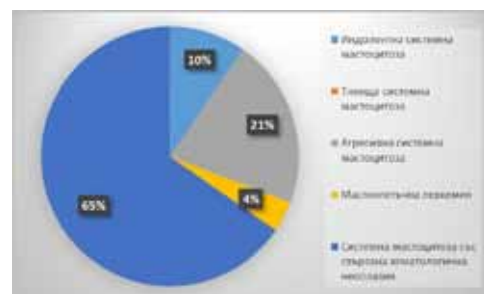
Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni F, Rondoni M, Girlanda S, Mauro M, Magliacane D, Elli EM, Iorno ML. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. Am J Hematol. 2016 Jul 1;91(7):692-9.

### Италия (2016)

- Авторите обръщат внимание на значителната част от пациентите с нисък товар от неопластични мастоцити. По-специално, 38% от случаите са диагностицирани въз основа само на допълнителните (малки) диагностични критерии на СЗО.
- Най-важните характеристики, свързани с намалена обща преживяемост, са формата на заболяването и възрастта при поставяне на диагноза над 60 г.

Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni F, Rondoni M, Girlanda S, Mauro M, Magliacane D, Elli EM, Iorno ML. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. Am J Hematol. 2016 Jul 1;91(7):692-9.

### Франция (2016)



Rouet A, Aouba A, Damaj G, Soucié E, Hanssens K, Chandesris MO, Livideanu CB, Dutertre M, Durieu I, Grandpeix-Guyodo C, Barète S. Mastocytosis among elderly patients: A multicenter retrospective French study on 53 patients. Medicine. 2016 Jun;95(24).

### Франция (2016)

- Включените в проучването пациенти са над 69-годишна възраст при поставяне на диагноза, като медианата на възрастта е 75 години.
- Летален изход е докладван при 19 (35.8%) пациенти, със средна преживяемост 9 месеца от момента на диагнозата.
- Тази пациентска популация се характеризира с повишена честота на подварианта със свързана хематологична неоплазия и цялостна неблагоприятна прогноза.

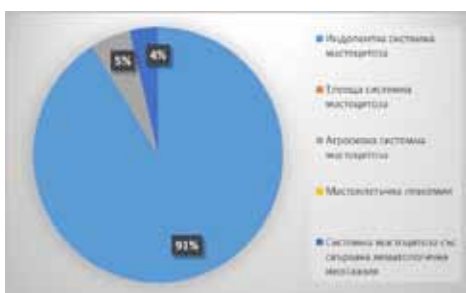
Rouet A, Acouba A, Damaj G, Soucié E, Hanssens K, Chandresis MO, Livideanu CB, Dutertre M, Durieu I, Grandpeix-Guyodo C, Baréte S. Mastocytosis among elderly patients: A multicenter retrospective French study on 53 patients. *Medicine*. 2016 Jun;95(24).

### Унгария (2016)

- Кумулативната заболеваемост от системна мастоцитоза за 13-годишен период е 0.27 на 10 000.
- Авторите коментират по-ниската заболеваемост с факта, че проучването обхваща само пациенти с костномозъчна биопсия и хистопатологично потвърждение на системната мастоцитоза. Изследователите обръщат също внимание на различието в клиничната картина при индолентната форма и агресивната и формата със свързана хематологична неоплазия.

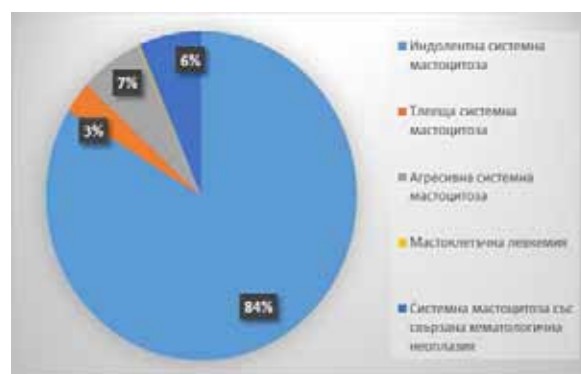
Marton I, Krenács L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, Borbényi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001–2013–A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res*. 2016 Apr 1;22(2):293-9.

### Холандия (2016)



Hermans MA, Rietveld MJ, van Laar JA, Dalm VA, Verburg M, Pasmans SG, van Wijk RG, van Hagen PM, van Daele PL. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*. 2016 May 31;30:25-30.

### Обобщени резултати



### Холандия (2016)

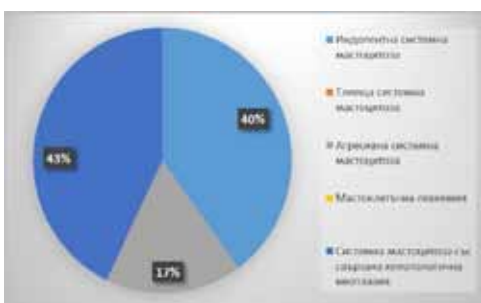
- Общо 32 пациенти (23.5%) са имали серумни нива на триптаза под граничната стойност от 20 ng/mL при поставяне на диагнозата, като тези пациенти обаче не са имали съществено различие в клиничния фенотип.
- Нетипичното представяне често може значително да забави поставянето на диагноза. Кожното засягане, анафилаксията и необяснимата остеопороза следва да бъдат внимателно анализирани като възможно проявление на това заболяване. Нормалната серумна триптаза не изключва диагноза системна мастоцитоза.

Hermans MA, Rietveld MJ, van Laar JA, Dalm VA, Verburg M, Pasmans SG, van Wijk RG, van Hagen PM, van Daele PL. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*. 2016 May 31;30:25-30.

### Данни от България

- Оценка на заболеваемостта от вторични солидни тумори при пациенти с мастоцитоза (проучване с кохорта пациенти от САЩ!):
- Shivarov V, Gueorguieva R, Ivanova M, Stoimenov A. Incidence of second solid cancers in mastocytosis patients: a SEER database analysis. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep 27:1-4.
- Случай на кожна мастоцитоза:
- Yankova R, Abadjieva T, Belovezhov V. Cutaneous Mastocytosis with Persistent Blistering: Successful Treatment with Methylprednisolone and 3-Year Follow-Up Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Jun;5(2):145-50.
- Национален раков регистър (данни от 2013 г.) – без конкретни данни за системната мастоцитоза

### Унгария (2016)



Marton I, Krenács L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, Borbényi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001–2013–A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res*. 2016 Apr 1;22(2):293-9.

### Оценка за България





## Ограничения

- Данните могат да бъдат считани като своеобразна горна граница, както показва проучването в Унгария.
- Малкият на брой клиницисти с експертен опит за това заболяване у нас е предпоставка за високо ниво на скрита заболяемост.
- Късното начало, съчетано с неблагоприятна прогноза и коморбидности сред пациентската популация, също допринася за ниското ниво на фактическа заболяемост и болестност.
- Постановянето на диагноза системна мастоцитоза е свързано със скъпоструващи изследвания, които не винаги са налични и/или достъпни.



IX Национална конференция  
за редки болести и лекарства сираци

**ОНКОЛОГИЯ И ХЕМАТОЛОГИЯ**

31 август - 2 септември 2018  
Гранд хотел "Пловдив"

**Благодаря за вниманието!**

[stefanov@raredis.org](mailto:stefanov@raredis.org)

## СЕСИЯ 5

**Модератори: Проф. Ивайло Търнев, г-р Димитрина Константинова**

- ▶ **Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии при туберозна склероза**  
**М. Колева**
- ▶ **Клиничен случай на дете с комплекс на туберозна склероза**  
**И. Александрова**
- ▶ **Моногенен захарен диабет при дете и неговата майка с установена нова мутация в HNF1A гена**  
**М. Аршинкова**
- ▶ **Клиничен случай със синдрома на Langer–Giedion и наследствени остеохондромии**  
**М. Станчева**
- ▶ **Лекарство-свързани проблеми при пациенти с хронична миелоидна левкемия**  
**М. Камушева**
- ▶ **Проучване за достъпа на лекарства сираци в България и времето за тяхното включване в ПЛС**  
**Л. Богаданова**
- ▶ **Рехабилитация на онкологични заболявания**  
**А. Заралиева**

# СУБЕПЕНДИМНИ ГИГАНТОКЛЕТЪЧНИ АСТРОЦИТОМИ ПРИ ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА КОМПЛЕКС

**М. Колева, В. Божинова,**

## Туберозна Склероза Комплекс

- Туберозната склероза (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) е рядко (1:6000 -1:10 000 живородени деца) автосомно-доминантно, мултиорганно заболяване, характеризиращо се с повишена склонност към туморогенеза в различни органи, като се установяват доброкачествени формации - хамартоми в структурите с общ ектодермален произход.
- Най-често и рано се засягат ЦНС, кожа, бъбреци, сърце, а на по-късен етап е възможно засягане и на черен дроб и бял дроб и др.

## Туберозна Склероза Комплекс

- Причината за това са мутации в двата гена – TSC1 и TSC2, имащи функция на тумор-супресори. Продукт на тези два гена е хамартин-туберинов белтъчен комплекс, водещ до подтискане на mTOR сигналия път.
- При мутации в един или в двата гена настъпва дисрегулация на процесите на подтискане на туморния растеж и повишена склонност към туморообразуване, поради което се установяват тумори (доброкачествени) в различни органи.
- Около 2/3 от случаите са в резултат на спонтанна de novo, по-често TSC2 мутация, а при останалите пациенти се установява фамилност със сплително еднакво засягане на двата гена.
- Установени и известни са множество варианти на мутации в тези гени, но независимо от това при около 10–15–20% от клинично отговарящите на диагнозата не се открива мутация.
- В изключително редки случаи е възможно едновременно наличие на мутации в двата гена.

## Туберозна Склероза Комплекс

**mTOR сигнален клетъчен път при TSC:**  
Туморите се развиват поради дисрегулация на контролните процеси на клетъчния растеж, при нарушаване на сигнализацията по mTOR контролен път

## Туберозна Склероза Комплекс

Характеризира се с:

- Кожни лезии (100%)** - хипопигментни петна, лицеви ангиофиброми /adenoma sebaceum/, Шагреново петно, кожни лезии тип „конфети“ и др.
- Епилептични пристъпи (75-90%)** - ранна изява с West-синдром → Lennox-Gastaut; Възможни са и ГТКП и комплексни парциални пристъпи
- Кортикални дисплазии (поне 90%)** - под формата на тубери /хамартоми/ и радиални линии, чиито брой и разположение се свързват както с тежестта на епилептичния с-м, така и с невро-психиатричните прояви у децата
- Невро-психиатрични прояви у децата /TAND** - УИ, разстройства от аутистичния спектър, хиперактивност с дефицит на вниманието, училищни затруднения
- Субependимни нодули (SENs) и Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии (SEGAs)**
- Склонност към мултиорганно засягане с установяване на **тумори /доброкачествени/ в мозък, бъбреци /AML/ , сърце, бял и черен дроб.**

## Туберозна Склероза Комплекс - характерна във времето еволюция

© Ковачева, Радостина, Колева, Божинова, 2018. Всички права запазени.

## Туберозна Склероза Комплекс

## Туберозна Склероза Комплекс

Най-честите клинични изяви при пациентите с TSC са свързани с:

- характерните кожни лезии - хипопигментни петна
- ЦНС засягане с наличие на различен брой тубери с разнообразна локализация, които до голяма степен определят и хода на заболяването – вид и тежест на епилептичния синдром /фокални и вторично генерализирани пристъпи, синдром на Уест и др./
- невропсихологични прояви /УИ, аутистично поведение, ADHD
- бъбречно засягане - кисти и/или ангиомиолиптоми /AML/, като последните могат значително да влошат бъбречната функция, както и да са животозастрашаващи при настъпване на кръвоизлив в тях.

## Генотип-фенотипни корелации

Редица проучвания върху големи групи пациенти показват значително по-неблагоприятния и тежък фенотип при пациенти с мутация в TSC2 гена, спрямо такива с мутация в TSC1:

- ранен дебют на епилептичния синдром, често с фармакорезистентност;
- голям брой тубери с разнообразна локализация
- наличие на SEGA,
- по-тежко бъбречно засягане,
- по-значими отклонения в невро-психологичното развитие [Au et al., 2007; Jansen et al., 2008; Kothare et al., 2014; Bolton et al., 2015].

## SEGA /субependимни гигантоклетъчни астроцитомии/

### Субependимните гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA):

- Установяват се най-често в първата или втората декада от живота
- Имат бавен растеж.
- Нерядко могат да съдържат калциеви отлагания, подобно на субependимните нодули, от които се счита, че произхождат
- Съобщават се и единични случаи на кръвоизлив в SEGA
- Когато са с малки размери са практически асимптомни, но подлежат на редовно проследяване с МРТ.

## Туберозна Склероза Комплекс - Диагностични Критерии

I Главни белези	II Второстепенни белези
Хипокампални петна >3, поне 5мм диаметър	Кожни лезии тип „кофеи“
Алексофибриоза >3 или фиброзни плаки в областта на главата	Дефекти в зъбния емайз >3
Угвални фибрози >2	Интраорални фибрози >2
Шагреново петно	Ретиални акроми петна
Множествени ретинни хамартоми	Множествени бъбречни кисти
Корони дисплазии тубери или радиални миграционни линии в Белото мозъчно вещество >3	Небъбречни хамартоми
Субependимни нодули SEGA >2	
Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии SEGA	
Сърдечни рабдомиоми	
Лимфангиолейомиоматоза - ЛЛМ	
Ангиомиолиптоми >2 АМЛ	

## SEGA /субependимни гигантоклетъчни астроцитомии/

### Субependимните гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA):

При нарастването им могат да причинят разнообразни симптоми:

- зрителни нарушения,
- промяна в поведението,
- зачестяване на епилептичните пристъпи.
- главоболие, гадене, повръщане са проява на възникнала обструкция във вентрикулната система и хидроцефалия с клинични изяви на интракарниална хипертензия - спешно състояние, налагащо неврохирургична интервенция.
- При размери на SEGA >2см може да се опита ендоскопска минимално инвазивна процедура за отстраняването им.
- Gamma knife хирургията е с по-ограничено приложение.
- Хирургичното лечение се прилага само в по-краен случай и разбира се крие рисковете от екзитус.

## Туберозна Склероза Комплекс - Диагноза

Диагнозата е:

- сигурна** при наличие на 2 главни белега или 1 главен и два или повече второстепенни белега, и
- възможна** при 1 главен или два или повече второстепенни белега.
- Изключение прави комбинацията от АМЛ и ЛЛМ, като независимо, че принадлежат към главните белези само тези два критерия без наличие на други не се считат за диагностични.
- Генетичното изследване е от много важно значение и нерядко решава проблемни казуси, но следва да се знае, че 10-15% от пациентите са **NMI - no mutation identified**

## Лечение на SEGA с Everolimus

- От м.май 2018г в България е регистриран медикаментът еверолимус, mTOR-киназен инхибитор, разрешен за употреба за възрастни и деца над 3год възраст с клинични и невроизобразяващи данни за наличие на SEGA и AML при TCK.
- Показани за лечение са деца на и над 3год възраст с данни от невроизобразяващите изследвания - МРТ, за наличие на SEGA >10мм, като с напредване на възрастта се явяват и бъбречните ангиомиолиптоми, които също биват повлиявани с приложение на еверолимус.
- При пациенти над 18г възраст индикация за провеждане на лечение е наличие на Ангиомиолиптоми.

## SEGA /субependимни гигантоклетъчни астроцитомии/

### Субependимните гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA):

- Представяват доброкачествени туморни образувания, които се асоциират най-често с TSC.
- Класификацията на СЗО ги причислява към I-ва степен тумори т.е. такива с нисък потенциал за пролиферация и възможност за хирургично лечение.
- Според различни проучвания се срещат в 10-20% от пациентите.
- Обичайно се разрастват от стената на латералните вентрикули, в близост до форамен Монро
- Могат да са едностранни или друстранни.

## Лечение на SEGA с Everolimus

- В две големи проучвания с еверолимус се отчита много добър ефект и редукция на обема на SEGA с около 50% при 36% до 42% от пациентите, приемали еверолимус в различни дози (3-6mg/m<sup>2</sup>) 6 месеца [D.A. Krueger et al., Neurology и D.N. Franz et al., Lancet, 2013].
- В друго проучване, с участие на 28 пациента се съобщава редукция с до 75% от изходния обем на SEGA [D.A. Krueger, New Eng Jou Med., 2010].

## Лечение на SEGA с Everolimus

- Ефект се отчита и по отношение размерите на бъбречните AML, при добра поносимост и сравнително редки НЛР /най-често стоматит, диария, повръщане, ГДП инфекции, треска, нарушения в липидния профил, протеинурия, имunosупресия/.
- Съобщава се и за известен позитивен ефект по отношение на епилептичните пристъпи като добавъчно лечение към при пациенти с недостатъчен ефект от два и повече АК, приемани в достатъчна доза и продължителност.
- Ефект се отчита и по отношение на кожните лицеви ангиофиброми.

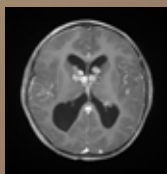
## Нашият опит

В клиниката по нервни болести за деца са диагностицирани и се проследяват **52 пациента** с клинична диагноза TSC като **20 от тях имат и генетична верификация** с оглед уточняване на засегнатия ген респ. оценка и прогностична стойност за тежестта и хода на заболяването.

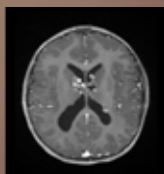
Генетика:

- с TSC1 мутация са 7 т.е. 35%,
- с TSC2 мутация са 13 т.е. 65%

## Everolimus при SEGA при TSC : Намалване на обема на SEGA лезиите и повлияване на хидроцефалията



в началото на лечението



след 3-месечен курс

## Нашият опит

### • От всички 52 деца:

- С данни за епилепсия са **49 деца /94%**, само 3 деца /6%/ нямат епилептични пристъпи
- С различно по степен умствено изоставане са **41 деца /80%**, като тук се отнасят и деца с аутистични прояви, както и някои с психиатрична симптоматика; само 11 от децата /20%/ са с нормален интелект /някои с по-хиперактивно поведение или леки обучителни затруднения, но обучаеми
- Фамилност се отчита при **11 деца - 21%**
- Спонтанни мутации при **36 деца - 70%**
- При 5 деца липсва информация - адоптирани или отглеждани в институция при липса на сигурни данни

## Алгоритъм за диагностика, проследяване и лечение на SEGA: хирургично/mTOR инхибитори

MPT на главен мозък с контраст:

- Остра вътрешна хидроцефалия- хирургично лечение; проследяване с MPT
- SEGA <5 mm- проследяване на **12 месеца**, при липса на прогресия- контрол на 1-3 г.
- SEGA ≥5 mm-10 mm проследяване на **3-6 месеца**:
  - При липса на прогресия- проследяване на 1-3 г.
  - При прогресия: m-TOR инхибитор в адекватна доза:
    - При увеличаване на размера на SEGA: увеличаване на дозата, алтернативен m-TOR инхибитор, по-често мониториране, хирургично лечение

Whiteless, JW, Klimo R. J. Child Neurol 2013

## Нашият опит

### SEGA се установява при 11 от всички 52 деца (21%)

- осем деца с TSC2 и
- едно с TSC1-мутация
- 2 деца нямат генетично изследване,

което потвърждава значително по-високата честота на SEGA при TSC2 -мутация!

10 от 11-те деца са в пубертетна възраст, а при 9 са налице и AML, което потвърждава високата честота на SEGA, така и на бъбречните ангиомиолиполи в тази възрастова група и тази мутация.

## Туберозна Склероза Комплекс в България

- В България е приет **Консенсус за лечение на пациенти с TSC.**
- Диагностициране и проследяване на тези пациенти следва да се извършва стриктно и в комбинация от специалисти в различни области, предвид мултисистемното засягане при TSC.
- Провежда се лечение на епилептичния синдром с правилно подобрени за типа пристъпи антиконвулсанти от специалисти детски невролози/невролози
- Предвид характерната възрастова еволюция на засягането децата следва да се проследяват от кардиолог при наличие на рабдомиоми, нефролог при данни за бъбречни кисти и AML, при нужда и работа с психолог и/или психиатър при наличие на TEND
- Лечението с Еверолимус на SEGA и AML следва да се провежда в доза 4.5mg/m<sup>2</sup>, като таргетното ниво на медикамента в серум е 9-15ng/ml под стриктен контрол както по отношение на ефектите, така и за изява на НЛР /често имunosупресия/
- При постигане на достатъчен контрол по отношение на SEGA и AML липсва на прогресия е възможно преминаване към минимален дозов режим и дори преустановяване на лечението.

## ОБСЪЖДАНЕ

- Субependимните гигантоклетъчни астроцитомии (SEGA), са характерна проява при Туберозна Склероза комплекс. Имат доброкачествена характеристика /не се третират с цитостатици/, обичайно бавнопрогресираща еволюция и нарастване по размер до около 20-25г възраст. Обичайно са асимптомни, но при нарастването си могат да доведат до изява на разнообразна клинична картина, в т.ч. и на хидроцефалия с животозастрашаващи последици.
- Евверолимус е с добър профил на ефективност и поносимост, като оказва комплексно влияние както върху размерите на SEGA, така и на AML, като допълнително положително влияние може да има и при някои пациенти с епилепсия и лицеви ангиофиброми. Може да доведе до животозастрашаващо състояние при прогресия. Ето защо е необходимо стриктното им проследяване с МРТ, а при размер по-голям от 10мм и преценка за подходящо лечение.

# Благодаря за вниманието !

## Случаи от клиничната практика в Клиниката по нервни болести за деца към УМБАЛНП „Св. Наум“ - гр. София

И. Александрова, М. Колева, В. Божинова,  
Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

### Клиничен контингент

- В Клиниката по нервни болести за деца към УМБАЛНП „Св. Наум“ са диагностицирани и се проследяват 52 деца, при 14 от които има данни за фамилиалност
- Заболяването най-често има познат и характерен, възрастово зависим ход по отношение на изявата на различни симптоми
- Независимо от това при редица деца се отчитат значителни разлики в тежестта на заболяването: както в зависимост от засегнатия от мутация ген - в TSC1 /по-лека клинична изява/ или TSC2-гена /значително по-тежка клиника/, така и от типа на мутацията - missence, nonsense, frameshift, deletions и др.
- Не рядко и според наличието или липсата на наследственост - значително по-тежко засягане у следващото поколение - при данни за наличие на наследственост анализираме и клиничната картина у другите засегнати членове на семейството.

### Случай 1

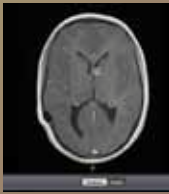


- Дете от нормално протекла бременност, с налични от раждането хипопигментни петна, ранна изява на инфантилни спазми /повлияни бързо с АК терапия/, дълъг безпристъпен период, ВГТКП на бг възраст, след което липсват повече пристъпи и до момента ги данни за вътрешна хидроцефалия, наложила поставяне на шънт на 3 месечна възраст
- В КТ на главен мозък от 1г и 7год възраст визуализирани калцирани перивентрикуларни субependимни нодули и пръснати цереорални тубери; от МРТ 2014г данни и за SEGA с размер 9/8мм
- В проведена КТ на абдомен към 12-13г възраст визуализирани двустранно бъбречни АМЛ с по-големия вдясно с надлъжен размер 105/70мм, вляво 73/65мм, както и сходна структура в черен дроб.
- При Ехо-КГ на 13 г описани и две лезии - малки туморни формации септално към ЛК - вероятно сърдечни рабдомиоми
- Граничен интелект с IQ - 70 и обучителни затруднения
- Проведено генетично изследване с данни за голяма делеция на 16 екзона в TSC2 гена.
- От м.02.2015г на лечение с ниска доза Еверолимус с отчетени ефекти по отношение размерите на SEGA както и АМЛ в десен бъбрек до 6,8/6см, ляв бъбрек 47мм

### Случай 1- MRI head и MRI abdomen преди започване на лечение с Everolimus




SEGA в ляв латерален вентрикул
Бъбреци с големи размери и кистозна структура

### Случай 1 - след лечение с Everolimus

### Случай 2

- Момиче на бг възраст, с неясна фамилиалност, отглеждано в институции. Родена от патологична бременност, с изоставящо двигателно и НПР, по анамнестични данни с ранен епилептичен синдром, по-късно с флукутация в изявата на пристъпите; предимно атонични/атипични абсанси?, а по-късно оформило се и поведение с аутистични елементи
- От статуса - с няколко хипопигментации и нетипично ранна изява на около 4г възраст на лицеве ангиофиброми и шагреново петно в лумбална област; Алалия
- Проведен МРТ на главен мозък с находка, отговаряща на ТСК и данни за SEGA; насочена към НХ и опериран SEGA; проведени и курсове с цитостатици? От МРТ от 08.2016г размери на SEGA 16/13мм
- След консултация в ДНК и предвид епилептичния синдром и данните за SEGA >10мм започнато лечение с Votviba от 10.2016г с ефект; МРТ на главен мозък към 01.2017 и 11.2017 с поетапна редукция в размера до 11/6,5мм
- Отчита се и редукция в пристъпната честота

### Случай 2 - преди лечение с Everolimus



МРТ на главен мозък - в десен латерален вентрикул SEGA с размери 13/16мм, както и множество пръснати тубери

## Случай 2 - след лечение с Everolimus



МРТ на главен мозък от 12.2017г с отчетена значителна редукция в размера на SEGA

Благодаря за вниманието !

## В заключение

- Двете деца от демонстрираните случаи са на лечение с Еверолимус от поне 2 години, без изява до този момент на странични ефекти, с добра поносимост и отчетен много добър ефект по отношение на мозъчните и бъбречните лезии.
- В ДНК са изследвани и няколко други деца, при които се отчита наличие на SEGA и AML с размери и клинична изява, отговарящи на необходимостта от добавяне на Еверолимус към терапията, като при тях предстои да се оцени постигнатия ефект.

## МОНОГЕНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ПРИ ДЕТЕ И НЕГОВАТА МАЙКА С УСТАНОВЕНА НОВА МУТАЦИЯ В HNF1A ГЕНА

Маргарита Аршинкова, Рагка Савова,  
Мая Константинова, Искра Могова

### Захарен диабет

- Група метаболитни заболявания, характеризиращи се с хронична хипергликемия.
- Той е резултат от:
  - Дефект в инсулиновата секреция
  - Дефект в инсулиновото действие
  - Съчетание от двете

(ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009)

### Класификация на захарния диабет ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009

- 1) **Тип 1 захарен диабет** (с  $\beta$ -клетъчна деструкция и абсолютен инсулинов дефицит) - **95% от диабета в детска възраст**
  - Имуно-медиран
  - Идиопатичен
- 2) **Тип 2 захарен диабет** - инсулинова резистентност и релативен инсулинов дефицит
- 3) **Други специфични типове – около 5%**

### Класификация на захарния диабет

- 3) **Други специфични типове – около 5%**

#### A/Генетични дефекти на $\beta$ -клетъчната функция

1. Chromosome 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY-3)
2. Chromosome 7, glucokinase (MODY-2)
3. Chromosome 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY-1)
4. Chromosome 13, insulin promoter factor- (IPF-1; MODY-4)
5. Chromosome 17, HNF-1 $\beta$  (MODY-5)
6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY-6)
7. Митохондриални DNA - мутации
8. Chromosome 7, KCNJ11 (Kir6.2)
9. Други

### Класификация на захарния диабет

#### 3) Други специфични типове

#### V/Генетични дефекти в инсулиновото действие

1. Type A insulin resistance
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall syndrome
4. Lipotrophic diabetes
5. Others

#### C/Редки форми на имуно-медиран диабет:

1. "Stiff-man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Polyendocrine autoimmune deficiencies APS I and II
4. IPFX
5. Други

#### D/ Заболявания на панкреаса – панкреатити, неоплазии, муковисцидоза

#### E/ Генетични синдроми, при които по-често се среща ЗД (с-м на Даун, Търнър, Клайнфелтер, Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi)

#### Ж/ Лекарствено и химично индуциран захарен диабет

### Специфични за тип 1 захарен диабет автоантитела

- Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies (**anti GAD-65**);
- Tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2 (**IA-2**)-антиостровен антиген -2;
- Insulin autoantibodies (**IAA**)
- Zinc transporter - 8 autoantibodies (**anti ZnT8**) – улеснява транспорта в цитоплазмата и акумулацията на Zn в секреторните везикули на  $\beta$ -клетките.

**Наличието на 1 или повече от тези антитела потвърждава диагнозата аутоимунен тип 1 захарен диабет**

### При негативни автоантитела се подозира моногенен захарен диабет особено в съчетание с:

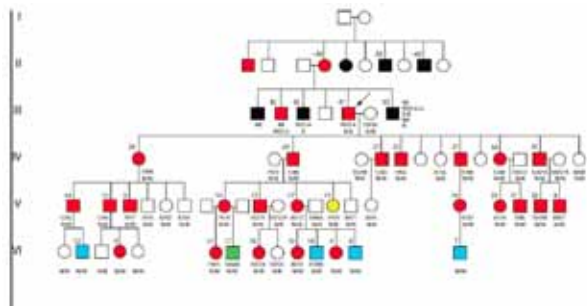
- Диабет диагностициран в първите 6 месеца от живота на детето – неонатален диабет
- Фамилна обремененост за захарен диабет в един от родителите и неговите родственици от първа линия
- Умерена хипергликемия на гладно 5.5 – 8.5 ммол/л, която не прогресира, при млади пациенти без затлъстяване, асимптомни
- Повече от 5 години след диагностицирането на диабета стимулиран C-пептид > 200 pmol / l
- Липса на характерните за тип 2 захарен диабет характеристики – затлъстяване и acanthosis nigricans
- Наличие на допълнителни заболявания – глухота, оптична атрофия, вродени бъбречни или сърдечни аномалии, малформативни белези

### Честота на моногенния диабет - 1-6 % от децата със захарен диабет

- Дефект или дефекти в един ген
- Над 40 различни генетични подвиди на моногенен диабет до момента, като всеки от тях има типичен фенотип и специфичен начин на унаследяване – доминантно /най-често/, рецесивно, спонтанни случаи (de novo mutation).
- Фамилна форма на лек диабет, изявил се по време на юношеството или в ранна възраст, е била първата описана преди много години
- Въпреки че диабетът е представен при млади пациенти, болестта клинично прилича на неинсулинозависимия диабет при възрастни, затова този подтип става известен чрез съкращението MODY (maturity-onset diabetes of the young)



### 1964 г. първото описано семейство с наследствен диабет



### Клиничен случай Първа хоспитализация юли 2014 год.

- Момче на **10 год. 8 мес.**
- Родено от нормално протекла, двуплодна бременност с тегло 2300 г и дължина 48 см (първи близък)
- Нормално физическо и нервно-психическо развитие
- Фамилно обременено за аутоимунен тиреоидит /майка/. Баба по бащина линия със захарен диабет /отключен след лечение за левкемия на 70 год./
- От 4 – 5 дни с **полидипсо – полиуричен синдром, никтурия**
- От един ден - с фебрилитет до 39°C, коремна болка и болка в гърлото.
- Прегледан е от личен лекар, назначени са изследвания ПКК – данни за леко повишена възпалителна активност и хемоконцентрация, **кръвна захар на гладно 17.6 ммол/л, след хранене - 40.9 ммол/л, урина - глюкозурия 3+ и ацетонурия 3+.**

### История на моногенния диабет

- **1973 Fajans:**
- “Въглехидратният толеранс при 45 пациенти с диагноза на диабета преди 25 годишна възраст не прогресира дори след 16 годишно лечение със сулфонидурейни препарати. 43 от тях имат родственици по първа линия с диабет”
- **1973 Lestrade**
- “Неинсулинозависима форма на детски диабет, доминантно унаследена”
- **1974 Tattersall**
- “Лек фамилен диабет с доминантно унаследяване”
- 3 фамилии, лекувани 40 години със СУП
- **1974 Tattersall and Fajans**
- MODY (Maturity onset diabetes of the young/Диабет на възрастните с ранна изява)
- Хипергликемия на гладно при пациенти на възраст под 25 години, която може да бъде лекувана без инсулин повече от 2 години.

### Статус

- В увредено общо състояние с ацетонен дъх, субфебрилен.
- Тегло при приемането 25 кг (SDS= -1.43)
- Ръст 133.5 см (SDS = -1.05).
- Кожа – суха, с намален тургор и запазена еластичност.
- Редуцирана подкожна мастна тъкан по цялото тяло.
- Дихателна и сърдечно-съдова система: б.ос., сърдечна честота 110/мин, артериално налягане 104/59 mmHg.
- Орофаринкс – хиперемия
- Език – сух, обложен.
- Корем – под нивото на гр. кош, мек, неболезнен
- Черен дроб се палпира на 1.5 см под ребрената дъга, слезка - не се палпира.
- Полова система – предпубертетни гениталии, без възпалителни изменения.

Номериране на MODY по реда на откриване (таблица на университета в Чикаго от 2013)

Affected Gene and MODY subtype	Clinical features
MFR1 (MODY1)	Female, early onset diabetes. Typically insulin is not immediately required. Often responds well to sulfonylurea pills (a medication that helps the body release its own insulin)
SOX1 (MODY2)	2 <sup>nd</sup> most common type of MODY (may be most common type in children). Stable, slowly increased blood sugars, often found on routine examination or evaluation for other reasons. Often diagnosed based on genetic testing.
MFR2 (MODY3)	Most common type of MODY. If onset, early onset diabetes. Typically insulin is not immediately required. Often responds well to sulfonylurea pills (a medication that helps the body release its own insulin)
IPF1 (MODY4)	Very rare. Can cause excessive pancreatic insufficiency, meaning that the digestive functions of the pancreas are impaired. The pancreas may be small.
IPF2 (MODY5)	Can cause other diabetes or developmental problems with the kidneys (most often cysts). A patient can have both diabetes and kidney disease (a family can have individuals with one or the other or both). There may also be abnormalities of the reproductive organs.
NSUR1 (MODY6)	Very rare.
ELF1 (MODY7)	Very rare.
CEL (MODY8)	Can cause excessive pancreatic insufficiency, meaning that the digestive functions of the pancreas are impaired. The pancreas may be small.
PAM (MODY9)	Very rare.
RP (MODY10)	Can cause neonatal diabetes, antibody negative type 1 diabetes, and MODY
BLK (MODY11)	Very rare.
ARCG1	Frequent cause of neonatal diabetes but can occur later MODY, usually with mild hypoglycemia sometimes similar to MODY

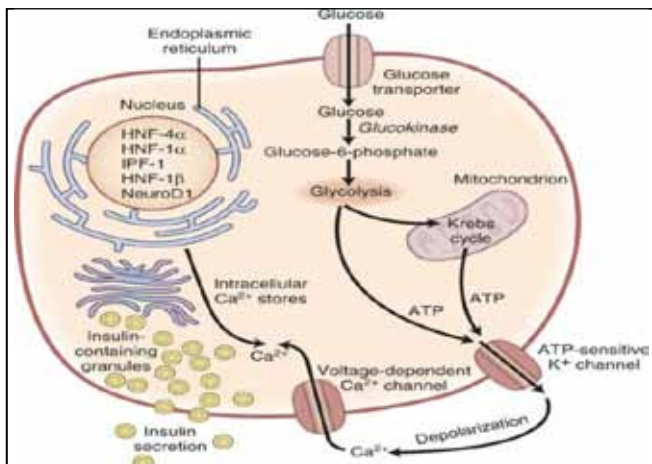
### Параклинични изследвания

- **Кръвна захар на гладно 18.2 ммол/л.**
- **КАС: pH 7.39, pCO<sub>2</sub> 23 mmHg, pO<sub>2</sub> 92 mmHg, HCO<sub>3</sub> 14 ммол/л, BE -10 ммол/л, satO<sub>2</sub> 97 % - компенсирана метаболитна ацидоза.**
- **ПКК:** WBC 6.4 x10<sup>9</sup>/L, RBC 5.7 x10<sup>12</sup>/L, HGB 152 g/L, HCT 44.1 %, MCV 77.4 fL, MCH 26.7 pg, MCHC 345 g/L, PLT 250 x10<sup>9</sup>/L, Lym 25.7 %, Mo 12.9 %, Neut 61.4 %, СУЕ 11 мм.
- **Биохимични изследвания:** АСАТ 18 U/l, АЛАТ 13 U/l, ГГТ 10 U/l, алк. фосфат 155 U/l, урея 1.6 ммол/л, креат. 41 μmol/l, холестерол 3.34 ммол/л, ТГ 1.1 ммол/л, Na<sup>+</sup> 143 ммол/л, K<sup>+</sup> 3.9 ммол/л, Cl<sup>-</sup> 104 ммол/л, Ca 2.29 ммол/л, P 1.18 ммол/л, Mg 0.70 ммол/л, **CRP 16.44 mg/l**
- **НБАс 13.48 %- повишен**
- **Хормонални изследвания:** TSH 3.7 mU/l, FT4 17.6 pmol/l - в норма.
- **Имунологични изследвания (специфични за тип 1 захарен диабет антитела): anti GAD 65 - 12.3 U/ml (до 5) anti IA-2 - 9.6 U/ml (до 10), IAА - 2.9 U/ml (до 2.4), ZnT8Ab - 2.5 U/ml (до 15).**
- **Урина: глюкозурия (1+) и ацетонурия (2+)**

### Диагноза: Инсулинозависим захарен диабет

#### ЛЕЧЕНИЕ:

- парентерална рехидратация с физиологичен серум
- интензифицирано инсулиново лечение с човешки инсулини на 3 ч. в доза 0.1Е/кг, което по – късно преминава в четирикратен режим с доза 1Е/кг тегло дневно.
- Заместително лечение с калиев препарат за 4 дни
- Тегло при изписването – 28 кг
- Изписва се с инсулинова доза: Actrapid 9 Е + 6 Е + 6Е и Insulatard 3 Е. **(0.85 Е/кг тегло)**



### Проследяване на пациента

Дата	Възраст	Ръст Тегло	Инсулинова доза/кг т.	С-пептид	HbA1c %	Специфични автоантитела
07.2014	10 г. 9 м.	25/28 кг 133.5 см	0.85Е/кг при изписването Човешки инсулини		13.48 %	anti GAD 65 = 12.3 UI/ml (до 5) anti IA-2 = 9.6 U/ml (до 10) IAA - 2.9 U/ml (до 2.4), ZnT8Ab – 2.5 U/ml (до 15)
10.2014	11 г.		0.45Е/кг		7.1%	
12.2014	11 г. 2 мес.		0.6Е/кг		7.7%	
03.2015	11 г. 5 м.	34.5 кг 137см	Аналогови инсулини 0.7Е/кг	0.507ng/ml (0.9 – 4)	8.67 %	Anti GAD 65 = 4.8UI/ml (до 5)

### Мутациите в HNF1A могат да причинят следните заболявания:

- **MODY -3 – най-честия моногенен диабет – около 50% от всички MODY**
- **Insulin-Dependent Diabetes Mellitus тип 20**
- Чернодробни аденоми, фамилна форма
- Хиперинсулинизм при дефицит на HNF1A

### Диагностициран тип 2 захарен диабет при майката на пациента

- Април 2015 г. (9 месеца след поставяне на диагнозата ЗД на сина й)
- Възраст 36 год., Ръст 165 см, тегло 70 кг, BMI = 25.71 кг/м2
- Клинично – полидипсия, сухота в устата
- Липсва полиурия и не е отслабнала на тегло
- **От направените изследвания:**  
Кръвна захар на гладно 11.66 ммол/л  
HbA1c = 7.2 %  
C-peptide 0.764 nmol/l (при норма 0.31- 1.47)
- Негативни специфични за тип 1 захарен диабет антитела: anti GAD 65 = 4.7 UI/ml (до 5), anti IA-2 – 3.8 U/ml (до 10)
- Назначено лечение: 2 x 1000 мг Метформин
- През следващите години поддържа гликиран хемоглобин около 7% и лечението е комбинирано Метформин и Diaprel
- Тегло 62 – 64 кг (BMI 22.79 - 23.5 кг/м2)

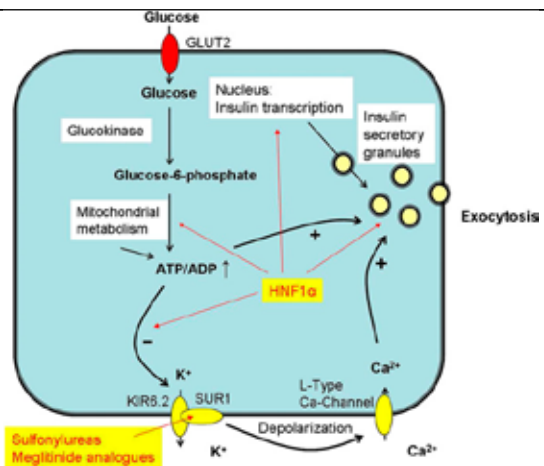
### MODY 3

- Автозомно доминантно заболяване причинено от мутация в гена за HNF1A (хепатоцитен нуклеарен фактор 1 алфа) намиращ се в 12q хромозома.
- До момента са описани 88 различни мутации, които могат да предизвикат MODY-3.
- HNF1A е транскрипционен фактор в островните клетки, който регулира експресията на над 100 гена.
- Регулира транскрипцията на инсулиновия ген, транспорта на инсулина и глюкозната чувствителност, както оказва влияние и върху митохондриалния метаболизъм на бета- клетката.

### Генетично изследване – 2015 г. Ambry Genetics - USA

#### Метод и материали

- Поради отрицателните маркери за аутоимунен диабет и фамилната обремененост се проведе генетичен анализ на панел от пет подозирани гени за MODY на майката, пробанда и неговата сестра.
- Изолиране на геномна ДНК /gDNA / и обогатяване на последователностите чрез включване на gDNA върху чип с микрофлуиди заедно с двойки праймери, предназначени за екзоните, кодиращи прицелните гени, и съседните интронни нуклеотиди, последвано от полимеразна верижна реакция (PCR) и Next – Generation sequencing (секвениране от следващо поколение)
- Верифициране на резултатите със специфично таргетно секвениране по Sanger
- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) – за изключване на делеции/дупликации



### Резултати от генетичното изследване- 2015 г.

- Пробанда и майката са хетерозиготи за p.G69S (c. 205>A) на мутация с неуточнена клинична значимост в HNF1A гена
- Мутацията представлява аминокиселинна замяна от G до A (глицинът в кодон 69 е заместен от серин) на нуклеотидна позиция 205 в 1-ви кодиращ екзон на гена.
- HNF1A кодира транскрипционен хепатоцитен нуклеарен фактор 1-алфа (TCF1), който регулира експресията на няколко чернодробни -специфични гени. HNF1A гена се намира в 12q24.31 и съдържа 10 кодиращи ексона.
- При сестрата /близнак/ на пробанда не се установява тази мутация. При нея е проведен ОГТТ – с нормална динамика на кръвно-захарните нива и нормална инсулинова секреция



### Мутации в гена за HNF1A с описани при MODY -3 – общо 88 Мутация в HNF1A с при нашия пациент и майка му - p.G69S (c. 205>A)

Gene	Variation	Type	Significance	SNP ID	Assembly	Location
1	HNF1A	HNF1A_1-9P DEL	deletion			
2	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.872dupC (p.Gly292Argfs)	duplication	rs58777	GRCh37	Chromosome 12, 121432125; 121432125
3	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.872dupC (p.Gly292Argfs)	duplication	rs58777	GRCh38	Chromosome 12, 120994322; 120994322
4	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.1340C>T (p.Pro447Leu)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh37	Chromosome 12, 121435307; 121435307
5	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.1340C>T (p.Pro447Leu)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh38	Chromosome 12, 120997504; 120997504
6	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.365A>G (p.Tyr122Cys)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh37	Chromosome 12, 121426674; 121426674
7	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.365A>G (p.Tyr122Cys)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh38	Chromosome 12, 120988871; 120988871
8	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.1747C>G (p.Arg583Gly)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh37	Chromosome 12, 121437409; 121437409
9	HNF1A	NM_00545.6(HNF1A): c.1747C>G (p.Arg583Gly)	single nucleotide variant	rs13785	GRCh38	Chromosome 12, 120999606; 120999606
10	HNF1A	HNF1A_A-C_-58_PROMOTER	single nucleotide variant			

## Клинична картина

- В зависимост от генния дефект клиничната картина има голяма хетерогенност:
- 63% от носителите развиват диабет до 25 годишна възраст, 79% до 35 годишна възраст, 96% до 55 годишна възраст.
- Пациентите с мутации, засягащи терминалните екзони (8 до 10) се диагностицират около 8 години по-късно, в сравнение с тези с мутации в 1-6 екзон.
- Проява най – често между 12 – 30 год.

Мутации в гена за HNF1A с описани при Insulin-Dependent Diabetes Mellitus тип 20

Мутация в HNF1A с при нашия пациент и майка му - p.G69S (c. 205>A)

#		Variation	Type	Significance	SNP ID	Assembly	Location
1	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.872dupC (p.Gly292Argfs)	duplication	Pathogenic	rs587776825	GRCh37	Chromosome 12, 121432125-121432125
2	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.872dupC (p.Gly292Argfs)	duplication	Pathogenic	rs587776825	GRCh38	Chromosome 12, 120994322-120994322
3	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.815G>A (p.Arg272His)	single nucleotide variant	Pathogenic	rs137853238	GRCh37	Chromosome 12, 121432068-121432068
4	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.815G>A (p.Arg272His)	single nucleotide variant	Pathogenic	rs137853238	GRCh38	Chromosome 12, 120994265-120994265
5	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.1747C>G (p.Arg583Gly)	single nucleotide variant	Pathogenic	rs137853239	GRCh37	Chromosome 12, 121437409-121437409
6	HNF1A	NM_000545.6(HNF1A): c.1747C>G (p.Arg583Gly)	single nucleotide variant	Pathogenic	rs137853239	GRCh38	Chromosome 12, 120999606-120999606
7	HNF1A	HNF1A_1-BP_DEL_142G	deletion	Pathogenic			

## Клинична картина

- В началото има нормална кръвна захар и повишена стойности на кр. глюкоза на 2-рия час от ОГТТ.
- Бъбречна глюкозурия – нисък праг за глюкоза
- Хипергликемията прогресира
- Бързо влошават гликемичния контрол
- Много рядко се развива диабетна кетоацидоза
- Отрицателни антиостровни антитела
- Наличен C-пептид при откриване на диабета

## Проследяване на пациента

Дата	Възраст	Рост Тегло	Инсулинова доза/кг. д.	C- пептид	HbA1c %	Забележки
07.2014	10 ± 9 м.	25.28 кг 123.9 см	0.85E/кг Често не анестетичен		13.48 %	Преддиабетни тестове
10.2014	11 ±		0.45E/кг		7.1 %	
12.2014	11 ± 2 мес.		0.65E/кг		7.7 %	
03.2015	11 ± 5 м.	34.5 кг 137см	Аналогична анестетичен 0.7E/кг	0.507ng/ml (0.0 – 4)	8.67 %	Anti GAD 65 = 4.8
12.2015	12 ± 2 м.	36.4 кг 142 см	0.66 E/кг 0.47E/кг + Diapril 80 mg		8.48%	
08.2016	12 ± 10 м.	36 кг 144 см	0.95E/кг		8.79 %	Начало на пубертетно развитие
01.2017	13 ± 3 м.	40.8 кг	1.08 E/кг		7.62%	анестетичен ГФР
10.2017	14 ±	46 кг 155.3 см	1.26E/кг	+ 0.1 ng/ml (0.0 – 4)	8.12 %	Пуб. развитие 3- та степен по Таннер
04.2018	14 ± 6 м.	46 кг 155.5 см	1.42 E/кг	0.02 pmol/l (0.26-1.30)	8.2%	

## Лечение

- Сулфонилурейни препарати (Glimepirid) и Meglitinide аналози (Repaglitide)
- стимулират освобождаването на инсулин чрез затваряне на АТФ-зависимите калиеви канали на мембраната на β-клетката. Следва деполяризиране на клетката, отваряне на калциевите канали и секреция на инсулин.
- Инсулиново лечение
- GLP- 1 (Glucagon-like peptide-1) аналози (Liraglutide) - проучвания

## Тенденции при пациента

- Високи инсулинови нужди
- Липса на кетоацидоза
- Лабилни кръвнозахарни нива
- Гликиран хемоглобин между 7.2 и 9.2%
- Липсват хронични диабетни усложнения

## Insulin-Dependent Diabetes Mellitus тип 20

- Отрицателни специфични за тип 1 захарен диабет автоантитела
- Характеризира се с чувствителност към кетоацидоза при отсъствие на инсулинова терапия.
- Клиничните особености са полидипсия, полифагия и полиурия, които са резултат от хипергликемия -индуцирана осмотична диуреза и вторична жажда.
- Склонност към хронични диабетни усложнения, които засягат очите, бъбреците, нервите и кръвоносните съдове.

## Дискусия

- Установената мутация в HNF1A гена при пациента и неговата майка не е описвана досега сред пациенти със захарен диабет.
- Поради съчетанието на клинично изявен захарен диабет и мутация в HNF1A гена при майката и сина, вероятно се касае за моногенен диабет.
- Дефектите в този ген са причина за MODY 3, който може да се изяви във всяка възраст.
- Ранната изява на диабета и началото на пубертета при пациента с физиологично изявена инсулинова резистентност е възможна причина за липсата на терапевтичен отговор към лечението със сулфонилурейен препарат.

## Захрният диабет

- Има различни клинични изяви
- Непрекъснато се увеличава броя на генетичните дефекти, които са свързани с отключването му
- Уточняването на вида на диабета е важно за лечението и прогнозата на заболяването

**Благодаря за вниманието!**

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ СЪС СИНДРОМА НА LANGER–GIEDION И МНОЖЕСТВЕНИ ОСТЕОХОНДРОМИ

М. Станчева, И. Кременски,  
Е. Симеонов, W. Wuyts

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

### Синдром на Langer–Giedion (TRPS II)

Автозомно доминантно заболяване  
Делеция 8q23.2–q24.1 на *TRPS1* и *EXT1*  
Честота-1:1 000 000, М>Ж,  
Трихо-, рино-, фалангеални  
аномалии в съчетание с  
доброкачествени костни тумори –  
множествени остеохондроми.

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

### МЕТОДИ

#### Основни и физикални клинични методи

Проведени са консултации с детски невролог, офталмолог,  
уролог, ортопед, детски хирург, психолог и др.

#### Радиологични методи

#### Генетични методи

MLPA анализът е извършен със Salsa® MLPA® kit P215.  
Амплификацията на кодиращите екзони на *EXT1* (екзон 1-11) и *EXT2* (екзон 2-14) е извършена по Clines et al. (Genome Res. 7(4):359-67, 1997).

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

### РЕЗУЛТАТИ

Представя се пациент на 4 години и 8 месеца.

**ГЛАВА:** долихоцефална конфигурация, кръгло лице, прогнатизъм, микрогнатия,  
**ШИЯ:** къса,  
**ЧЕЛО:** голямо и изпъкнало,  
**ВЕЖДИ:** гъсти, широки, арковидни,  
**ОЧИ:** оточни клепачи, тесни очни цепки,  
**НОС:** къс, крушовиден, широка основа, интервертирани, големи ноздри,  
изпъкнала кolumбела,  
**ФИЛТРУМ:** дълъг, изгладена гънка на филтрума,  
**УСТНИ:** тънка горна устна,  
**УШИ:** ниско разположени, много нагънати, с голяма висулка,  
**КОСА:** много фина и рядка.

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

### ЛИЦЕВ ДИЗМОРФИЗЪМ



Мъжки пол, 0 месеца

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

### ЛИЦЕВ ДИЗМОРФИЗЪМ



Мъжки пол, 0 месеца

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

МЕДИВА

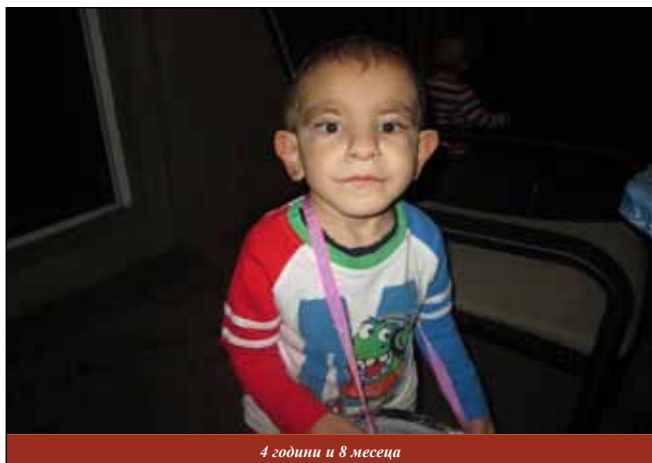
### ЛИЦЕВ ДИЗМОРФИЗЪМ



Мъжки пол, 10 месеца



1 година



4 години и 8 месеца

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**РЕЗУЛТАТ ОТ MLPA**

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**ЛИЦЕВ ДИЗМОРФИЗЪМ**

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА С EXT1/EXT2-CDG**

**Лицев дизморфизъм:**  
Рядка коса;  
Дълъг нос;  
Тънка горна устна;  
Проминиращо чело.

15 год.

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**МНОЖЕСТВЕНИ ОСТЕОХОНДРОМИ**

- Възраст- 4 г и 8 мес.
- Начало на МО-на 2 години
- Фамилност-не
- Брой-5
- Локализация-ребра, тибия
- Други с-ми-хипоплазия на десен радиус, брахидактилия, пектус екскаватус.

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА С EXT1/EXT2-CDG**

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**ДРУГИ СИМПТОМИ**

- Граничен интелект IQ=87,
- Разстройство на експресивната реч,
- Ставна хипереластичност,
- Изоставане на костната възраст,
- Хипоспадиес с постоперативни усложнения -  
**Фистула неоуретре (нов симптом),**  
**Умбиликална херния (нов симптом).**

ДЕНОНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР  
**МЕДИВА**  
**ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА С EXT1/EXT2-CDG**

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА С ТРФС**

Клиничен симптом	ТИП I	ТИП II	ТИП III (С-м на Sugio-Kajii)
Етиология	Делеция <i>TRPS1</i>	Делеция <i>TRPS1</i> , <i>EXT1</i> , <i>RAD21</i>	Хетерозиготни мутации <i>TRPS1</i>
Лицев дизморфизъм	+++	+++	+++
Множествени остеохондромии	-	+	-
Нисък ръст	+	+	+
Брахидактилия	+	+	+++
Умствено изоставане	-	+	-

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****ИЗВОДИ**

1. Представен е рядък български клиничен случай със Синдрома на Giedeon-Langer.
2. Описани са нови клинични симптоми като хипоспадиес и пъпна херния.
3. Предоставена е генетична консултация на семейството и възможност за пренатална диагноза.

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****ЛЕЧЕНИЕ**

1. ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ
2. СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПИЯ
3. ХОМЕОПАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ (ХЕКЛА ЛАВА D10 пилули-5 пилули дневно, Калкареа флуорика 15CH-10 гранули седмично в неделя)
4. PALOVAROTENE-селективен агонист RAR $\gamma$  (Clementia) -?

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****ЛИТЕРАТУРА**

1. Giedeon A. Fie peripheren Dysostosen-ein Sammel begriff. Fortschr. Roentgenstr., 1969; 110, 507-24.
2. Langer LO. The thoracic pelvic phalangeal dystrophy. Birth defects 1969; V(4): 55-64.
3. M.Stancheva, Wuyts W., van Hul E. Clinical and molecular studies of EXT1/EXT2 in Bulgaria. J Inherit Metab Dis (2011) 34:917–921
4. Partington, M. W., Rae, J., Payne, M. J. Haematometra in the Langer-Giedion syndrome. (Letter) J. Med. Genet. 28: 644-645, 1991.
5. Hicks J. Trichorhinophalangeal Syndrome Type II. In: NORD Guide to Rare Disorders. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2003:731.
6. Аз и моята болест НМЕ, превод от английски език, 2011, М.Станчева
7. Inubushi T. et al. Palovarotene Inhibits Osteochondroma Formation in a Mouse Model of Multiple Hereditary Exostoses. J Bone Miner Res, 2018.

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****ОБСЪЖДАНЕ**

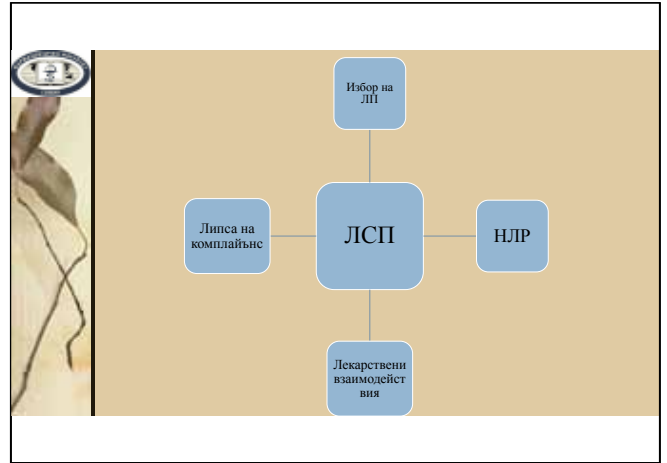
1. Представен е рядък, спорадичен случай със Синдрома на Giedeon-Langer. Потвърждава се половата предизпозиция.
2. Делецията на *EXT1* гена е доказана с MLPA анализ, което изключва *TRPS* тип I и III. *EXT1/EXT2*-CDG се изключва въз основа на изразения лицев дизморфизъм, разстройство на експресивната реч, ставна хипереластичност, наличие на хипоспадиес.
3. Поради невъзможност за изследването на *TRPS1* гена, диагнозата се базира основно на наблюдаваните симптоми, които напълно се припокриват с клиничната характеристика, направена от други автори. Представени са и нови клинични симптоми като хипоспадиес и пъпна херния.

ДЕНОЩЕН МЕДИЦИНСКИ И ДЕНТАЛЕН ЦЕНТЪР

**МЕДИВА****БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!**

# ЛЕКАРСТВО-СВЪРЗАНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (ХМЛ). РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТА В ГРИЖАТА ЗА ПАЦИЕНТИ С ХМЛ

**Мария Камушева, Александра Савова,  
Валентина Петкова**



## ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (1)

- Миелопролиферативно заболяване;
- Транслокация t(9;22)(q34;q11);
- Филадельфийска хромозома;
- BCR-ABL1 фузионен ген => фузионен протени с висока ТК активност;
- **Заболяемост:** 10-15 случая/10<sup>6</sup>/година;
- **Фази:** хронична, акцелерация, бластна криза.

- **Хематологичен отговор**
  - ПКК
- **Молекулярен отговор**
  - BCR-ABL транскрипти
- **Цитогенетичен отговор**
  - Хромозомен анализ

## ЛСП – избор на ЛП (1)

- Изборът е въз основа на фазата на заболяването, предходно лечение и отговор;
- Преди да се дефинира резистентност към ТКИ и преди да се модифицира лечението, е нужно да се **оценят терапевтичният комплайънс и лекарствените взаимодействия**;
- При **тежки странични ефекти или непоносимост** се преминава към втора линия терапия (dasatinib, nilotinib);
- При **неуспешно лечение** се преминава към втора линия или трета линия (след лечение с 2 ТКИ).

1. CML: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology, 2017

## ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (2)

**Терапевтични цели:**

1. Нормализиране на кръвната картина (хематологичен отговор);
2. 0% Ph positive cells (пълнен цитогенетичен отговор);
3. Негативен резултат от PCR за BCR-ABL (молекулярен отговор)

**ТКИ**

**Imatinib**

1-ва генерация  
CP/AP/1st-line  
CP: first line

**IRIS study:** Imatinib vs. IFN-alpha+Cytarabine  
- 74% vs. 9%, P<0.001 CCR;.  
- 10 years: event free SR: 19.6%;  
- 10 years: OS rate: 83.3%

**Dasatinib**

2-ра генерация  
CP/AP/1st-line  
CP: first line

**DASSION trial - phase III**  
Dasatinib vs. imatinib  
77% vs. 66%, P<0.007, CCR;.  
Better PFS, OS.

**Nilotinib**

2-ра генерация  
AP: second line  
CP: first line

**ENESTnd study**  
Nilotinib vs. Imatinib 44% vs. 22%, P<0.001, MMR

**Prima**

3-та генерация  
AP/1st-line  
CP: first line

Прилага се при неуспех от лечението или резистентност към D или N или при T315I мутация

Прилага се при неуспех от лечението с I, D или N

## ЛСП - избор на ЛП (2)

- Вечни ТКИ са с **кардиотоксичен потенциал** и следва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност
- **Nilotinib се предпочита пред Dasatinib** при пациенти с риск от развитие на плеврални ефузии;
- **Dasatinib се предпочита пред Nilotinib** при пациенти с хипергликемия, аритмия, панкреатит;
- Безопасността, ефикасността и оптималното дозиране на терапията при пациенти с **хипотиреоидизъм** вследствие на лечението с ТКИ следва да бъдат оценени индивидуално

Torini F et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, volume 6, pages 219-228 (2009)

## Лекарство-свързани проблеми

• Събитие или обстоятелство, свързано с лекарствената терапия, което потенциално или действително повлиява здравните резултати;

• Real and Potential DRP.

[Работната група на Pharmaceutical care Network Europe (PCNE)]  
[http://www.pcne.org/upload/files\(215\\_PCNE\\_classification\\_V8-01\).pdf](http://www.pcne.org/upload/files(215_PCNE_classification_V8-01).pdf)

Код	Y8.01
<b>Проблем</b> (вкл. потенциални)	P1 Ефективност (терапевтичен провал, липса на ефект, несеквенирани симптоми) P2 Безопасност (НЛР) P3 Други (неуказано лекарство, трансформирана терапия)
<b>Причини</b> (вкл. Възможни причини за потенциални проблеми)	C1 Избор на лекарство C2 Лекарствена форма C3 Избор на доза C4 Продължителност на лечението C5 Отпускане C6 Лекарствена употреба C7 Съвързани с пациента C8 Други
<b>Планирани интервенции</b> за предотвратяване на ЛСП	I0-4 Няма интервенция; на ниво лекар; на ниво пациент; на ниво лекарство; други
<b>Ниво на приемане</b> на предложението за интервенция	A1 Приемане на интервенцията A2 Отказване от интервенцията A3 Няма предложена интервенция/NA
<b>Статус на ЛСП</b>	O1 Проблемът е разрешен O2 Проблемът е частично разрешен O3 Проблемът не е разрешен

Таблица 1 Класификация на ЛСП съгласно PCNE

## ЛСП - НЛР (1)

**Първа група**

**Втора група**

**Трета група**

- Сериозни НЛР (степен 3 и 4);
- Настъпват по време на инициирането на лечението;
- Изискват временно преустановяване на лечението или намаляване на дозата;
- Може да се наложи прекратяване на лечението при ~10% от пациентите.

- По-леки НЛР (степен 1 или 2);
- Поддават се на лечение и са поносими;
- Влошават QoL и са причина за намален комплайънс.

- Късни (off target) усложнения;
- Въздействие върху ССС, ДС, панкреаса, черния дроб, метаболизма и др.



### ЛСП – НЛР (2)

#### Imatinib

Надаване на телго, умора, мускулна болка (49.2%), анемия, повишено съзвотделение, периорбитален оток, фоточувствителност, сухи очи, задържка на течности (61.7%), гадене (49.5%) и др.

#### Dasatinib

**Сърдечни НЛР**  
БАХ => регуларен мониторинг (екскардиограма)  
**Миелосупресия** => ↓ на дозата, прекъсване на приема или престановане на лечението  
**Плеврален излив** (суха кашлица, диспнея) => спиране или ↓ дозата  
**Хеморагия**  
Чести инфекции, депресия, главоболне

#### Nilotinib

Удължаване на QT интервал  
Хипергликемия при неконтролиран ЗД  
↑ риск от вазоспазми или вазооклузивни съдови събития: исхемични СС и периферни васкуларни събития и периферна оклузивна болест.

Masello D et al. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. Journal of Hematology & Oncology 2012; 46.

### ЛСП – липса на комплайънс и непридържане към терапията (1)

- **Ниски нива на придържане** към терапията с Imatinib поради пропускане на приема, грешка при предписване, проява на странични ефекти и др.;
- Значителното повишаване на нивата на BCR-ABL1 транскриптите (*5 пъти + липса на MMR*) в хода на дългосрочната терапия с ТКИ са **индикатори за терапевтичен неуспех или не придържане към терапията**;
- Дори и при постигане на пълен отговор **не трябва да се прекратява лечението** преди да се направят пълни изследвания на месечни интервали;
- ТКИ синдром на отнемането включва мускулно-скелетна болка (30% от пациентите).

1. Richter J, Saetund S, Lubling A et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? J Clin Oncol 2014; 32: 2821–2823.  
2. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood 2016; 128: 17–23.  
3. Saubele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2016; 30: 1638–1647.

### ЛСП – НЛР (3)

#### Bosutinib

Диария – при 84%, гадене и повръщане (преходни НЛР)  
миелосупресия, тежки кожни реакции, анемия, промени в нивата на чернодробните ензими

#### Ponatinib

Белодробна артериална хипертензия;  
миелосупресия; миалгия;  
вазооклузивно заболяване, панкреатит, хипертензия, тежки кожни обриви, тромботични събития\*

Poon VJ, et al. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. American Journal of Health-System Pharmacy March 2015; 72 (6) 439-447 \*Честотата на тези НЛР е по-ниска при по-ниска доза: 15-30mg/ден

### ЛСП – липса на комплайънс и непридържане към терапията (2)

- Unintentional reasons: забравяне, липса на лекарството и проблем с достъпа, грешки в процедурата по предписването;
- Intentional reasons: НЛР, социални събития, пътуване, временно заболяване, негативни усещания, лоша комуникация с медицинските специалисти, вкус на лекарството и др.
- **30% от пациентите с ХМЛ в Европа** докладват затруднения при справянето с дозовия режим на ТКИ => лошо придържане към терапевтичната схема;
- **Нивата на придържане към Imatinib варират** между 54 и 74%.

1. Elhanna I, Cifredo S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res. 2011;35:626-630.

### ЛСП – взаимодействия с храна и лекарства (1)

1. **Dasatinib** – субстрат на CYP3A4  
+ инхибитори на CYP3A4 => ↑ ср (Dasatinib)  
+ индуктори на CYP3A4 => ↓ ср (Dasatinib) => терапевтичен неуспех.
2. **Dasatinib** + фамотидин/омепразол/Al(OH)3/Mg(OH)2 => ↓ ср (Dasatinib);
3. **Nilotinib** – прием на празен стомах  
- [Храната може да засили абсорбцията на nilotinib];  
- [Да се избягва сок от грейпфрут (инхибитор на CYP3A4)]

1. Kocik M, Polunina M, Alakainen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on oral tyrosine kinase inhibitor treatment. Patient preference and adherence. 2015; 9:1733-1740. doi:10.2147/PRA.S90215  
2. Elhanna I, Cifredo S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res. 2011;35:626-630.

### ЛСП – липса на комплайънс и непридържане към терапията (3)

- **Kekale et al (2015)** оценява НЛР, изпитани от пациенти с ХМЛ от прилаганата ТКИ терапия и връзката на НЛР с придържането към терапията и QoL;
- **86 пациенти във Финландия:** от тях 97% имат поне 1 НЛР (най-често от мускулни крампи (80%), подуване на ръцете, краката и очите (69%) и умора (50%));
- **50%** от пациентите смятат, че НЛР са повлияли негативно QoL;
- **10%** докладват, че НЛР са повлияли придържането към лечението;
- **Няма корелация** между НЛР и степента на придържане (Morisky's 8-item Medication Adherence Scale (MMAS)) към лечението.

1. Kekale M, Polunina M, Alakainen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on oral tyrosine kinase inhibitor treatment. Patient preference and adherence. 2015; 9:1733-1740. doi:10.2147/PRA.S90215  
2. Elhanna I, Cifredo S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res. 2011;35:626-630.

### ЛСП – взаимодействия с храна и лекарства (2)

4. **Imatinib** (инхибитор на CYP3A4) + Simvastatin => увеличение на Ср (simva);
5. **Imatinib** (инхибитор на CYP2D6) + Metoprolol => увеличение на Ср (metoprolol);
6. **Imatinib** + Levothyroxine => хипотиреоидизъм;
7. **Imatinib** + Amlodipine (инхибитор на CYP3A4) => увеличение на Ср (imat);
7. **Imatinib** + Voriconazole (инхибитор на CYP3A4) => увеличение на Ср (imat) => тежка пустулозна ерупция.

1. Kocik M, Polunina M, Alakainen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on oral tyrosine kinase inhibitor treatment. Patient preference and adherence. 2015; 9:1733-1740. doi:10.2147/PRA.S90215  
2. Elhanna I, Cifredo S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk Res. 2011;35:626-630.

### Ролята на фармацевта в грижата за пациенти с онкохематологични заболявания (1)

**КЛЮЧОВИ ЕЛЕМЕНТИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ ГРИЖИ**

### Роля на фармацевта в грижата за пациенти с онкохематологични заболявания. Съвети за пациента с ХМЛ (2)

1. **Водене на дневник** – записване на името на лекарството, доза, терапевтичен режим, какви са страничните ефекти и резултатите от изследванията;
2. Редовно **посещение на лекуващия лекар** за проследяване на ефективността на лечението;
3. Записване и докладване на НЛР и преодоляването им навреме.
4. Стимулиране на редовния прием на лекарството по план;
5. Консултиране с лекар или фармацевт при прием на хранителни добавки или ОТС продукти;
6. Ефективна комуникация с медицинските специалисти
7. **Лечението изисква време!**

1. Monaghan S et al. The role of pharmacists in continuing the use of anticancer drugs in the clinical setting. Integrated Pharmacy Research and Practice, February 2014.  
2. Carolyn SJ M. Role of pharmacist in continuing the use of anticancer drugs in the clinical setting. Integrated Pharmacy Research and Practice, February 2014.

### Роля на фармацевта в грижата за пациенти с онкохематологични заболявания (5)

- Ribed et al.: разработване и оценка на програма за фармацевтична грижа за амбулаторни пациенти на лечение с р.о. антинеопластични агенти в Испания;
- **Програмата се фокусира върху:** лекарствената индикация, дозовия режим, лабораторни тестове, начин на въвеждане на ЛП, взаимодействия, НЛР;
- Общо **249 пациенти** са включени в проучването;
- Записани са **2 075 лекарствени грешки**;
- **Придържането** към терапията на 6-тия месец от лечението в активната група ↑ с **20%** (p<0.001);
- **Програмата осигурява подобрене** по отношение осигуряване на **безопасност** (взаимодействия и грешки при приложението) и **придържане** към пероралната лекарствена терапия.

Ribed, A., Romero-Jiménez, R.M., Escudero-Viaplana, V. et al. Int J Clin Pharm (2016) 38: 280. https://doi.org/10.1007/s11096-015-0235-8

### Роля на фармацевта – създаване на индивидуализиран план, консултиране. (3)

- **Nilotinib** – дозиране 2 пъти /ден:
- **Сутрешна доза:** сутрин на гладно в 7ч.; закуска след 8ч;
- **Вечерна доза:** без храна след 17ч; прием на Nilotinib в 19ч.; вечеря: след 20ч.
- **Imatinib** – прием с храна; дозиране 1 път/ден;
- **Алтернативно приемане на Imatinib, Dasatinib:** разтваряне на таблетката във вода или ябълков сок; Nilotinib: съдържанието на капсулата се разтваря в чаша лъжичка ябълково пюре и се приема незабавно.

- Идентифициране на симптомите на ПЕ: суха кашлица, задух;
- Комбиниране с жълт кантарион => ↓ нивата на ТКИ;
- Комбиниране със сок от грейфруф => ↑ нивата на ТКИ.

Capellan S et al. HEP-AMT: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. J Oncol Pharm Pract 2013; 19(1): 1-22

### Роля на фармацевта в грижата за пациенти с ХМЛ (6)

- Брой хоспитализирани пациенти с ХМЛ – 23;
- **Придържането** към терапията е статистически по-добро при пациенти, които са консултирани от клинични фармацевти (p=0.0135);
- Консултираните пациенти са с по-добро QoL и са с по-малко симптоми/усложнения по време на лечението;
- NHS, Бразилия препоръчва прилагането на протокола на проучването => **редукция на разходите за здравната система** вследствие на не придържане към лечението.

- **Ретроспективно проучване** сред 56 пациенти с ХМЛ;
- 6 годишен период;
- **2 групи пациенти:** под наблюдение от онкологичен фармацевт и без наблюдение;
- **3432 срещи** пациент-фармацевт;
- **567 интервенции:** мониторинг на НЛР, детекция на лекарствени взаимодействия, прецизиране на дозата на ТКИ, лаб.тестове и др.
- **Нивото на придържане** в 1-та група: **88.6% спрямо 65.8%** във 2-рата група (p=0.0046)

Molina, Silmara Mend. Martins et al. "The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukaemia development and symptoms." Supportive Care in Cancer 25 (2016): 951-955

Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myeloid leukaemia. J Oncol Pharm Pract. 2016 Dec; 22(6): 741-748. Epub 2015 Sep 28.

### Роля на фармацевта – справяне с НЛР. (4)

- **Анемия:** прием на добавки, съдържащи Fe; B12, фолиева киселина;
- **Периорбитален едем:** избягване на сол; прием на диуретик (HCT+triamterene);
- **Сухота в очите:** изкуствени слъзи;
- **Кървоизливи в очите:** прием на биофлавоноиди.
- **Плеврална ефузия:** диуретици, стероиди, торацентеза; спиране на лечението с ТКИ или намаление на дозата;
- **Гадене и повръщане:** прием на Imatinib, Bosutinib с храна и 240ml вода; Nilotinib – на празен стомах; прием на антиеметици при нужда (1-2 часа преди ТКИ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Изборът на оптимална таргетна терапия** се базира на ефикасността и на дългосрочната безопасност на лекарствения продукт, на данни, основани на доказателствата относно рисковете и ползите;
- Съобразяване с **индивидуалните характеристики** като възраст, рискови фактори и съпътстващи заболявания;
- Регуларен терапевтичен лекарствен мониторинг и **адаптиране на дозата** => ↓токсичността и ↑ефикасността на ТКИ;
- **Комплексната грижа**, в която е включен и **фармацевтът**, осигурява мониторинг, контрол и предотвратяване на ЛСП в хода на доживотното лечение с ТКИ на пациентите с ХМЛ.

### Роля на фармацевта – справяне с НЛР. (4.1)

- **Киселини в стомаха:**
  - избягване на преяждане и на пикантни храни;
  - намаляване приема на кафени и алкохол;
  - в изправена позиция 1-2 часа след ТКИ;
  - прием на антиациди – 2 часа преди или след приема на ТКИ.

- **Диария:** прием на лоперамид с цел превенция по 1/2 - 1 таблетка на ден и на пробиотици;
- **Мускулни крампи:** хидратация; проверка на електролитното ниво;
- **Мускулна, ставна и костна болка:** наблюдава се само в първите седмици от иницииране на лечението; прием на НСПВС.

### БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

# ПРОУЧВАНЕ ЗА ДОСТЪПА НА ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ В БЪЛГАРИЯ И ВРЕМЕТО ЗА ТЯХНОТО ВКЛЮЧВАНЕ В ПЛС

Лилия Богданова



## Редки заболявания и лекарства сираци

Така наречените лекарства "сираци" са предназначени за лечение на заболявания, които са толкова редки, че спонсорите са склонни да ги развият при неблагоприятни пазарни условия, тъй като имат много малък пазар, който не представлява, нито да покрие разходите за изследване и нито да осигури адекватно възвръщане на инвестицията, която е направена за изследване и развитие на продукта.

Страна	Редки заболявания - броя на 100 000	Регулатори / Source
САЩ	66	Orphan Drug Act 1983
ЕС	50	Регламент ЕК 141/2000
Япония	40	Orphan Drug Act 1993
Австралия	11	Orphan Drug Program 1997
Швеция	10	Swedish National Board of Health and Welfare
Франция	50	Регламент ЕК 141/2000
Холандия	50	Регламент ЕК 141/2000
ВНО	65	ВНО

Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

## Приложение 1 - резултати

Medicine	Active Substance	Marketing Authorisation Holder	Status	Authorisation date	CTIs in BG
Volibris	canacinostat	Glaxo Group Ltd	Authorised	21.4.2018	0
Zovexa	ingivalat	Achelion Ltd	Authorised	20.11.2008	0
Kuvan	asapropit	Boehringer Ingelheim International	Authorised	2.12.2008	0
Alprolix	eftrimepocicic acid	Swedish Orphan Biovitrum AB (Sueb)	Authorised	12.5.2016	0
Signifor	pramipexole	Novartis Europharm Limited	Authorised	24.4.2012	3
TCB Podofol	topotecan	Novartis Europharm Limited	Authorised	20.7.2011	4
Ofey	ritonavir	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorised	15.1.2015	3
Estel	perfloranide	Roche Registration GmbH	Authorised	28.2.2011	0
Yunipagel	gabapentin	Pfizer Ltd	Authorised	14.1.2011	0
Vohubia	evacetams	Novartis Europharm Ltd	Authorised	2.9.2011	0

Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

## Приложение 1 - резултати

Име на ЛП	Дата на разрешеното в ЕМА	Дата на разрешеното в България	Общо дни	Години	Месеци	Дни	Няколко на решението
Volibris	21.04.2018	22.03.2011	1218	3	4	1	№ 190/22.08.2011; HCP-305/03.07.2013; HCP-444/25.09.2014; HCP-0279/11.12.2014 (допуска предварително изпълнение); HCP-10029/18.08.2016; № 190/22.08.2011; HCP-054/05.03.2013; HCP-084/05.03.2015; HCP-2994/23.05.2014; HCP-29/28.08.2015; HCP-5674/18.02.2015; HCP-2011/5.03.2014; HCP-1887/05.03.2014
Zovexa	20.11.2008	22.03.2011	3197	8	9	2	HCP-374/03.07.2013; HCP-1374/07.10.2013; HCP-4818/13.10.2014; HCP-054/05.03.2015; HCP-869/23.05.2014 (допуска предварително изпълнение); HCP-14/04.01.2012
Kuvan	2.12.2008	3.7.2013	1675	4	7	2	HCP-374/03.07.2013; HCP-1374/07.10.2013; HCP-4818/13.10.2014; HCP-054/05.03.2015; HCP-869/23.05.2014 (допуска предварително изпълнение); HCP-14/04.01.2012
Signifor	24.4.2012	22.10.2014	912	2	5	29	HCP-494/22.10.2014
TCB Podofol	20.7.2011	13.10.2012	391	1	0	25	HCP-1445/10.11.2017; HCP-1921/10.08.2012; HCP-2044/04.01.2013; HCP-247/08.02.2013; HCP-1752/11.11.2013; HCP-592/20.01.2015; HCP-4838/24.03.2014; HCP-054/05.03.2015; HCP-255/04.02.2017; HCP-181/02.02.2018
Ofey	15.1.2015	22.12.2017	1073	2	11	8	HCP-4708/22.12.2017 (преварително изпълнение); Коригиращо решение HCP-1334/15.05.2018
Estel	28.2.2011	23.12.2017	2489	6	9	24	HCP-1334/15.05.2018; HCP-1334/15.05.2018
Yunipagel	14.1.2011	9.2.2015	1313	4	1	21	HCP-054/05.03.2015; HCP-1484/25.04.2018
Vohubia	2.9.2011	22.10.2014	1146	3	1	20	HCP-494/22.10.2014; HCP-964/23.04.2014; HCP-1500/09.03.2018

Среден период: 4 години и 1 ден

Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

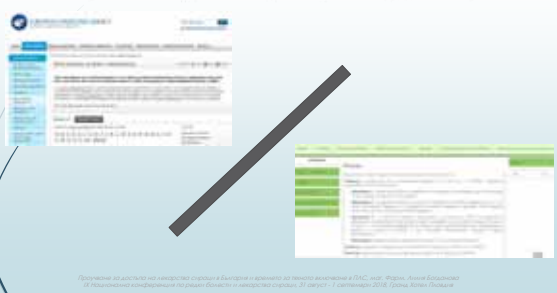
## Материали и методи

- Основната цел на изследването да бъде установена броят лекарства сираци, които се срещат в ПЛС (Приложение 1 и Приложение 2), както и в регистъра на Предадени цени, публикувани на официалната страница на Националния съвет по цени и реимбурсация.
- Допълнителна задача на изследването е да се изчисли средния период от време, необходим за регистрирането на цена на лекарствения продукт в България, след получаването на разрешение за употреба по централизирана процедура. Вторична цел, която изследователски екип си поставя е да бъде проверен броя клинични изпитвания, регистрирани в базата данни на ClinicalTrials.gov на продуктите, които се срещат в гореспоменатите списъци.

Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

Study	countries	Status	Condition	Phase
Study to Allow Access to Placebo for Patients Benefiting from Placebo Treatment in a Novelty-Driven Study	Bulgaria, Argentina, Belgium, Brazil, Canada, China, France, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Mexico, Netherlands, Peru, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Spain, Switzerland, Taiwan, Thailand, Turkey, United States	Recruiting	Multiple sclerosis	Phase 4
Study to Evaluate Axicitinib in CF Patients with Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infection (APAC)	Bulgaria, Argentina, Austria, Belgium, Brazil, Colombia, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Malaysia, Mexico, Netherlands, Spain, United States	Active not recruiting	Cystic Fibrosis	Phase 2
A Study of Tobramycin Inhalation Powder Form a Modified Manufacturing Process (Phase 3b)	Bulgaria, Egypt, Estonia, India, Latvia, Lithuania, Romania, Russian Federation, South Africa	Completed	Cystic Fibrosis	Phase 3
Phase 3b Study to Evaluate Axicitinib in CF Patients with Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infection (APAC)	Bulgaria, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Poland, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, United Kingdom	Completed	Pulmonary Infections	Phase 3
TCB Podofol	Bulgaria, Argentina, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Lithuania, Mexico, United States	Completed	Cystic Fibrosis	Phase 3
LIME-Lung 1: BBF 1120 Plus Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer	Bulgaria, Austria, Belarus, Belgium, China, Croatia, Czechia, Denmark, France, Georgia, Germany, Greece, India, Israel, Italy, Korea Republic of, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, South Africa, Spain, Switzerland, Taiwan, United Kingdom	Completed	Colorectal, Non-Small-Cell Lung	Phase 3
Safety And Efficacy of BBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Bulgaria, Argentina, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Mexico, Netherlands, Portugal, Russian Federation, Spain, United Kingdom	Completed	Pulmonary Fibrosis	Phase 2

## Лекарства сираци, които се срещат в ПЛС (Приложение 1 и Приложение 2), както и в регистъра на Предадени цени



Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

## Приложение 2 - резултати

Medicine	Active Substance	Marketing Authorisation Holder	Status	Authorisation date	CTIs in BG
Adacel	benzalkonium chloride	Takeda Pharma A/S	Authorised	25/10/2012	2
Alprolix	eftrimepocicic acid	Swedish Orphan Biovitrum AB (Sueb)	Authorised	12/05/2016	0
Artemis	abiraterone	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/04/2010	4
Bilexiga	gabapentin	Angen Europe B.V.	Authorised	23/11/2015	1
Estel	perfloranide	Roche Registration GmbH	Authorised	28/02/2011	0
Dasipava	calcitonin	Roche Registration Ltd	Authorised	23/11/2015	1
Idcig	ponatinib	Alion Pharma Ltd	Authorised	01/07/2013	0
Yunipagel	gabapentin	Janssen-Cilag International NV	Authorised	21/12/2014	2
Kuvan	asapropit	Boehringer International	Authorised	02/12/2008	0
Kypolis	carfilzomib	Angen Europe B.V.	Authorised	19/11/2015	4
Larvo	akatornab	ELLY Lillendahl B.V.	Authorised	09/11/2016	0
Mozobil	pegfilgrastim	Genzyme Europe B.V.	Authorised	31/07/2009	0
Neosar	sonorib	Boyer Pharma AG	Authorised	19/07/2006	10
Nizate	ranitidine	Angen Europe B.V.	Authorised	04/02/2009	0
Ofey	ritonavir	Boehringer Ingelheim International GmbH	Authorised	15/01/2015	3
Pavonia (previously Nymzol)	caffeine citrate	Chiesi Farmaceutici SpA	Authorised	02/07/2009	0
Signifor	pramipexole	Novartis Europharm Limited	Authorised	24/04/2012	3
Shuro	bedaquiline fumarate	Janssen-Cilag International N.V.	Authorised	05/03/2014	0
Torgino	ritonavir	Novartis Europharm Ltd	Authorised	19/11/2007	4
TCB Podofol	topotecan	Novartis Europharm Limited	Authorised	20/07/2011	4
Toral	temozolomid	Pfizer Limited	Authorised	19/11/2007	6
Vandacta	vandetanib	AbbVie Ltd	Authorised	05/12/2014	0
Vicenza	calcitriol	Celgene Europe Limited	Authorised	17/12/2008	5
Volibris	canacinostat	Glaxo Group Ltd	Authorised	21/04/2018	0
Vohubia	evacetams	Novartis Europharm Ltd	Authorised	02/09/2011	0
Yunipagel	gabapentin	Pfizer Ltd	Authorised	14/11/2011	0
Zovexa	ingivalat	Nova Laboratories Ltd	Authorised	09/03/2012	0
Zovexa	ingivalat	Achelion Ltd	Authorised	20/11/2002	0

Проучване за достъпа на лекарствата сираци в България и времето за включване в ПЛС. Докл. Форм. Анна Богданова. 18 Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. 31 август - 1 септември 2018. Пловдив, България

Приложение 2 - резултати

Table with columns: Имя на АП, Дата разрешен/ЕМА, Дата разрешен/ЕМА, Страна, Общия брой, Болшеви, Мисебни, Дни, Нацрта на разрешеното. Includes sub-section 'Среден период: 3 години и 20 ден'.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Table with columns: Disease, Country, Status, Phase. Includes sub-section 'Nexavar'.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Table with columns: Study Title, Country, Status, Phase. Includes sub-sections 'Kypolis', 'Adcetris', 'Vidaza'.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Регистър на пределните цени - резултати

Table with columns: Medicine, Active Substance, Authorisation Holder, Status, Authorisation Date, Cts in Bg. Lists Vimzim, Tsigina, Estriol, Besposara, Adempas.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Table with columns: Study Title, Country, Status, Phase. Includes sub-sections 'AZURA', 'Tofisrel'.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Регистър на пределните цени - резултати

Table with columns: Имя на АП, Дата разрешен/ЕМА, Дата разрешен/ЕМА, Общ брой, Години, Месеци, Дни, Нацрта на разрешеното. Lists Tsigina, Estriol, Besposara, Adempas.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Table with columns: Study Title, Country, Status, Phase. Includes sub-sections 'Binciclo', 'Gazyvaro', 'Imbruvica', 'Olev', 'Signior'.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

Table with columns: Drug Name, Country, Status, Condition, Phase. Lists Vimzim, Tsigina, Besposara.

Приложение за достъп до информацията свързана с Ваксините и ваксините за лечение на рак в ЕС, март 2018 г. (Фигура 1) (Фигура 1) (Фигура 1)

## Изводи

- Според официалния списък на сайта на EMA (European Medicine Agency) 119 лекарствени продукти са кандидатствали по централизираната процедура като лекарства сираци, като 7 от тях са отхвърлени. В Списъка с Пределни цени се срещат 4,46% от тях, в Приложение 1 се срещат 8,93% от тях, а в Приложение 2 от ПЛС се срещат 25%.
- При средно половината от достъпните в България лекарства сираци са провеждани и клинични изпитвания в България.

Получение достъпа до лекарствени сираци в България и връзката до лекарствени в ПЛС, маг. Фарм. Лилия Богданова  
и Националната конференция за редки болести и лекарства сираци, 31 август – 1 септември 2018, Пловдив, България

# ?

Благодаря Ви  
за  
ВНИМАНИЕТО  
Въпроси?

Маг. Фарм. Лилия Богданова  
E-mail: [Lily.bogdanova@gmail.com](mailto:Lily.bogdanova@gmail.com)

Получение достъпа до лекарствени сираци в България и връзката до лекарствени в ПЛС, маг. Фарм. Лилия Богданова  
и Националната конференция за редки болести и лекарства сираци, 31 август – 1 септември 2018, Пловдив, България

## РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Христина Миланова, Тройчо Троев,  
Айча Заралиева

- ▶ **Онкологичната рехабилитация** е отделна област в медицината, фокусирана върху подобряване на функционалното състояние на всеки пациент. Използването на интердисциплинарен модел цели подпомагане на пациентите да постигнат оптимално ниво на функциониране в дома, на работа и в общността.
- ▶ Правилно проведеният **рехабилитационен процес** изисква **рехабилитационен екип с мобилен състав**, според нуждите на пациента, съставен от широк кръг специалисти: лекар със специалност физикална и рехабилитационна медицина, рехабилитатор, кинезитерапевт, ерготерапевт, психолог, педагог, логопед, протезист, социален работник, социолог, юрист, архитект, пациент. Екипът оценява рехабилитационния потенциал на пациента и уточнява целите на рехабилитацията в предстоящите етапи.



Рехабилитационното поведение при онкологични заболявания има своите специфики. Физioreхабилитационните (в това число и кинезитерапевтичните) средства са насочени към промоцията на здраве, превенция на заболявания и рехабилитация на пациентите с цел осигуряване на по-добро качество на живот.

В медицинската практика са познати повече от 200 вида ракови заболявания.

В България липсва точна статистика, но броят на пациентите с онкологични заболявания нараства с около 30 000 нови случая годишно.

Рехабилитационни мероприятия при онкологични заболявания могат да се прилагат с цел превенцията им, при вече настъпило заболяване и за редуциране последствията, свързани с лечението му.

- ▶ **Рехабилитацията е динамичен процес**, който трябва да започне възможно най-рано след началото на заболяването и трябва да продължи по време на заболяването и лечението му. Това цели профилактика на усложненията, както и предотвратяване на неблагоприятното отражение върху психо-емоционалното състояние на болния.
- ▶ За всеки пациент се изготвя **цялостна, комплексна, високоэффективна, целенасочена, рационална и конкретна** рехабилитационна програма.
- ▶ **Обектът на рехабилитация** трябва да се разглежда като цялостна личност, а не като сбор от органи и системи. Рехабилитационната програма се изгражда на базата на обща оценка, която дава яснота за прогнозата, психоемоционалното състояние, професионални и социално-икономически проблеми на пациента.

Рехабилитацията е процес, с който се цели профилактика на предотвратимата инвалидност и подпомагане постигането на оптимална физична, психична, социална, професионална и икономическа пълноценност, в рамките на съществуващото заболяване или телесен недъг (СЗО, 1958г.)

- ▶ Важни **принципи** при провеждането на рехабилитационна програма са нейните **непрекъснатост** (до цялостното реинтегриране на личността в обществото) и **етапност**.
- ▶ Особено важно е **активното сътрудничество** на болния и неговите близки - **рехабилитацията е активен процес**.
- ▶ Постигането на крайната цел на рехабилитацията - **реинтегрирането на индивида в обществото** - е осъществимо само с помощта на самото общество; то изисква добра материална база, съвременни технически съоръжения и строино законодателство. Зрелостта и културата на едно общество се определят до голяма степен от отношението му към индивидите, нуждаещи се от рехабилитация.

Рехабилитацията е непрекъснат процес, който условно разделяме на:

- ▶ **Медицинска** - с цел възстановяване биологичното здраве на индивида;
- ▶ **Социално-правна** - цели оптимална ресоциализация (вграждане на индивида в обществото);
- ▶ **Трудово-професионална** - осигуряване на труд въз основа на комплексна оценка на медицинското състояние, интелект и преморбидна анамнеза (степенувана професионална заетост или преквалификация).

- ▶ Проведени проучвания разкриват, че **пациентите предпочитат програми за рехабилитация, насочени към намаляване на умората, справяне със социалните аспекти, диетичните проблеми и намирането на нови жизнени цели**.
- ▶ Клиничната практика показва, че са необходими **нови, специализирани рехабилитационни подходи**, включващи физикална рехабилитация и психо-социална подкрепа и интервенции.
- ▶ Напоследък в западната литература и практика се въвежда терминът **пререхабилитация**. **Ранната рехабилитация - пререхабилитация** - се отнася до оценките и интервенциите, които се провеждат непосредствено след диагностицирането, но преди началото на лечението. Започването на рехабилитационни сесии преди онкологичното лечение се прави с цел оптимизиране толерантността към хирургическа интервенция или адювантно лечение, свеждане до минимум токсичността и подобряване резултатите от терапията.
- ▶ Последните клинични проучвания показват, че **рехабилитацията и рехабилитацията на рака могат да увеличат функцията и да подобрят резултатите от лечението** и да намалят степента на инвалидност.

### Целта на рехабилитационната програма при пациентите с онкологични заболявания е:

- ▶ облекчаване на симптомите
- ▶ избягване на усложненията, повлияване на посттравматичните усложнения;
- ▶ повишаване на неспецифичната резистентност на организма;
- ▶ подобряване на мускулната сила и трофика, преодоляване на мускулния дисбаланс;
- ▶ отстраняване на патологичните отклонения в походката и статиката;
- ▶ предпазване от инвалидизация на индивида;
- ▶ повлияване на общото физическо и емоционално състояние на пациента;
- ▶ адекватна ресоциализация
- ▶ удължаване и подобряване качеството на живот.

### Проблеми, изискващи внимание в процеса на физическа рехабилитация:

- ▶ Обездвижването (риск от генерализирано декондиране на пациента);
- ▶ Грижа за кожата и профилактика на контрактури;
- ▶ Обучение в правилно използване на ортези и/или помощни средства;
- ▶ Метаболитни проблеми;
- ▶ Мускулни увреди в резултат на директна туморна инвазия, паранеопластични синдроми, стероидна миопатия или карциноматозна невромиопатия;
- ▶ Костни и ставни увреди с профилактика и лечение на патологични фрактури, синдроми на увреждане на гръбначния стълб;
- ▶ Невропатии и плексопатии;
- ▶ Лимфедем;
- ▶ Дълбока венозна тромбоза.

- ▶ Прилагането на преформирани физикални фактори при тези пациенти е **противопоказано** поради риск от **малигненост, висцерализация, спонтанни фрактури, трифазни стойности на СУЕ, остеопоротични изменения, евент. хеморагии**, поради което голяма част от болните не се насочват за рехабилитация.
- ▶ **Противопоказани са също балнео- и пелоидолечението.**
- ▶ Системните и навременно проведени рехабилитационни мероприятия при тези пациенти имат **положителен ефект** върху физическото и психическо състояние, както и са икономически по-изгодни от пасивното поведение, водещо до **значителни промени в емоционалния статус и утежняване на симптоматиката.**



### Задачи на кинезитерапията при онкопациентите:

1. Възможно максимално ранно включване на пациента в активни физически занятия.
2. Повишаване на общия тонус на организма, стимулиране на обмяната на веществата.
3. Трениране на ССС и ортостатичните реакции, подобряване на дишането.
4. Запазване и подобряване на функционалния капацитет на ОДА.
5. Подобряване на координация и походка.
6. Улесняване на ДЕЖ и евентуално приучаване в заместителни движения.

- ▶ Най-често програмите за онкологичната рехабилитация са **ограничени** предимно до **кинезитерапия**, насочена към специфичните увреждания, настъпили след оперативно лечение.
- ▶ **Аеробните упражнения** са предложени като нов метод за рехабилитация на пациенти с онкологични заболявания, засегнати от проблема с "загубата на енергия". По-високото ниво на физическата активност води и до **подобро самочувствие и намаляване на депресивните състояния.**
- ▶ **Програмите за рехабилитация** водят до по-високи нива на физическа независимост.

### Подобряване на физическото и емоционално състояние може да се постигне чрез процедури по ЛФК, включващи:

- ▶ дихателна гимнастика;
  - ▶ общоразвиващи упражнения;
  - ▶ игри и елементи от спорт;
  - ▶ дозирано ходене;
  - ▶ трудотерапия.
- ▶ *Необходимо е мониториране на сърдечно-съдовите показатели по време на провеждане на процедурите.*

- ▶ Рехабилитационната терапия при пациенти с онкозаболявания има съществено значение за **овладяване** последиците от проведеното химио-, лъче- и хирургично лечение, както и за **адекватната ресоциализация** на индивида чрез въздействие върху общото физическо и емоционално състояние.
- ▶ Съществена тук е ролята на **пасивната и активната кинезитерапия**, както и особено на **трудова активност за тренировка на увредената функция (телесна или психологична)**, за психо-емоционалното тонизиране на пациента, за подготовката му за връщане към професионална трудова ангажираност, за вграждането му в обществото (при новите условия).
- ▶ **Подводната лечебна физкултура** с индиферентна температура на водата заема основно място в рехабилитационната програма.

### Консервативна терапия на лимфедема

- ▶ **Позиционна терапия** - прилага се в началните стадии, когато отоците са още малки. Крайникът се поставя в елевация по време на сън и почивка, както и неколккратно на ден по 30-60 минути.
- ▶ **Мануален или апаратен лимфен дренаж**. Мануалният лимфен дренаж представлява специална техника на дълбок отиращ масаж. Апаратният също е ефективен, особено при съчетание с мануален масаж. Дозировката се прецизира с параметри, при които да не се стига до болкови усещания (налягане 20-80 mmHg за 30 минути при постепенно увеличаване на параметрите, 2 до 3 процедури седмично).
- ▶ **Компресивни превръзки** - поставени след елевация на крайника или мануален/апаратен лимфен дренаж.
- ▶ **Активни упражнения** за подпомагане оттока на лимфа - изометрични и изотонични упражнения за основните мускули двигатели, включително и срещу съпротивление.

### Средства за повлияване намаления обем на движение на ставата:

- ▶ **Упражнения за поддържане и увеличение на ставната подвижност** - Роше-терапия, пасивни, активни с помощ и активни упражнения на ангажираната или застрашена става - два пъти дневно по 5-6 повторения, упражнения срещу съпротивление;
- ▶ **Стречинг;**
- ▶ **Средства за релаксиране на мускулите**, склонни към скъсяване: ПИР, ПНМУ;
- ▶ **Средства срещу мускулната атрофия:** серии изометрични упражнения.




### Средства за профилактика на усложненията от страна на ССС и ДС:



### Задачи на кинезитерапията при периферна нервна увреда:

- ▶ **предотвратяване на контрактури и прерастягане на отслабените мускули;**
- ▶ **подпомагане на активните мускулни контракции;**
- ▶ **преодоляване на дискоординацията и порочните двигателни стереотипи;**
- ▶ обучение в **заместителни движения** при дифинитивни увреди;
- ▶ За моторния дефицит (според ММТ) програмата включва: **позиционна терапия, активни упражнения за незасегнатите мускули, улеснителни прийоми за паретичните мускули:** от облекчена позиция; ПНМУ; **чисти аналитични движения; подводна ЛФК; трудотерапия; упражнения срещу дозирано съпротивление:** постепенно увеличаващо се, но винаги адекватно на състоянието и възможностите на пациента;
- ▶ За **вегетативно-съдовите и сетивни нарушения:** трениране на сетивната сфера - от периферията към центъра; упражнения, хиперемизиращи съответния участък.

### Средства за увеличаване на мускулната сила и баланс:




### Средства за намаляване на болката и мускулния спазъм:



### Други специализирани методики на кинезитерапията при онкологично болни



### Средства, повлияващи отока:



▶ ЛФК-процедурата трябва да е правилно структурирана спрямо **индивидуалните особености на болния, физическия му потенциал и възраст** и да се изпълнява **под контрол на кинезитерапевт (реабилитатор)**. Използва се индивидуален начин на провеждане на процедурата, при който **дозировката и изпълнението на упражненията са много точни**. Препоръчително е **включването на елементи с развлекателен характер и емоционалност**, така процедурата се понася по-добре от болните и е по-резултатна. Положителните емоции премахват потиснатостта на пациентите и увеличават ефекта от процедурите.



- Бихме искали накратко да демонстрираме случаи на пациенти с онкологични заболявания, провели рехабилитационна терапия в Клиника “Физикална и рехабилитационна медицина”, ВМА, София.

### Случай от клиничната практика - хондросарком

В КФРМ продължихме рехабилитационната програма по следната схема:

- 3-4 седмици: Пасивни упражнения, Изометрични упражнения при добре дозирано съпротивление, приложено проксимално, Топлина - топли компреси
- 5-6 седмици: Увеличаване обема на пасивните движения, Внимателно провеждане на упражнения с помощта на упражненията, в рамките на безболковата зона, Допълнително изометрични упражнения
- 7-ма седмица: Трениране на свободни пасивни движения, Адаптирана активна мобилизация на Подводна ЛЮМ, Активни упражнения за ротаторния маншон, *pt. deltoideus* и стабилизатор на скапулата в отворена кинетична верига верига, без прилагане на съпротивление дистално. За увеличаване на раменната стабилност - упражнения в затворена кинетична верига - ритмична стабилизация, Упражнения с на уреди
- 12-та седмица: Активни упражнения с добре дозирано нарастващо съпротивление, Упражнения с на уреди, Упражняване на функционалната дееспособност, Упражнения за координация

Прогнозата на неоплазмите на ОДА през последните години се подобри значително поради появата на нови химиотерапевтични лекарства и схеми и напредъка на образните и хирургичните техники. Органосъхраняващите операции се извършват с все по-добри резултати. Тези фактори обосновават важната роля на рехабилитацията след оперативно лечение на онкозаболяванията.

Кинезитерапията и ерготерапията, съобразени с рехабилитационния потенциал на пациентите с хондросарком, водят до оптимално възстановяване на активния двигателен обем и мускулната сила, подобряване на функционалната дееспособност и здравно-обусловеното им качество на живот, стимулират самостоятелността в ежедневието.

### Случай от клиничната практика - НХЛ:

- Пациентка М.Г.Г. на 75 години проведе два ФТ-курса в Клиниката по физикална и рехабилитационна медицина с много добър ефект. Дг: Неходжкинов лимфом - Дифузен В-едроклетъчен лимфом, КС IIIA. Лимфаденектомия вдясно аксиларно и 8 курса ХТ. При постъпване в клиниката: оток на дясна ръка, повече дистално, ограничен обем на движение в раменна става, двигателни и сетивни нарушения, мускулна хипотрофия, трофични и съдомоторни нарушения в зоната на медианен и улнарен нерв - синдром на периферна нервна лезия. ЕМГ-данни за пълна денервация на мускулите, инервирани от *n. medianus dex.* Тежка, частична, аксонална увреда на *n. ulnaris* и *n. radialis dex.*

### Случай от клиничната практика - злокачествен мезотелиом на плеврата:

- Пациентът П. Т. М. на 58 год. постъпва в КФРМ за лечение с диагноза Малигнен мезотелиом на плеврата - епителоиден вариант T1aN0M0 Ia ст. Ведещи оплавящи са дискомфорт и лека болка в лява половина на гръдния кош, ограничени дихателни движения. Провел 6 курса химиотерапия. Насочен за хирургично лечение - извършена лява паретална плеврэктомия, перикардектомия, диафрагмектомия и заместена с мрежа, хипертермална плеврална перфузия с цисплатина; десностранно лигиране на торакален дуктус; левостранно лигиране на абераентен торакален дуктус.

При постъпването в КФРМ - данните от КТ изследване на гръден кош и коремни органи показват: асиметрия в двете гръдни половици за сметка на намален обем на лявата; наличие на инкапсулиран неоплазм по обем излиз в задния costo-диафрагмален синус в ляво. Малка зона на ателектатични промени по периферията на паренхимата в съседство с инкапсулирания излив. Уплътнена плевра в дясно дорзобазално.

Спирометрия: FVC - 2,15 l (54,9%); FEV1 - 2,09 - рестриктивен вентилаторен синдром. Изследването показва засягане в значителна степен на форсирания витален капацитет и намаление на форсирания експираторен обем за 1 сек (но по-малко от намалеността на ВК).

При нас пациентът проведе два 10-дневни курса дихателна рехабилитация за намаляване последиците от постоперативния ампутиращ синдром, които включваха:

### Случай от клиничната практика - НХЛ:

При нас пациентката проведе курс, включващ противоточен масаж на крайника, процедури с апаратен лимфен дренаж, както и кинезитерапия за засегнатия крайник. След едномесечна пауза и почти пълно спадане на отока, проведехме и втори курс кинезитерапия, който включваше Роше-терапия за раменна става и кинезитерапевтичен комплекс, насочен към перифернонервната увреда. Постигнахме значително подобрене в обема на движение на раменна става, както и повлияване на двигателните нарушения, мускулната хипотрофия и сетивните и трофични смущения.

### Случай от клиничната практика - злокачествен мезотелиом на плеврата:

- Обучение във физиологично правилан начин на дишане - бавно с удължено издишване (издишване = 1 : 2 или 2 : 3) - бавното издишване профилактира алвеоларния/ бронхиялния колапс; намалено включване на горната помощна дихателна мускулатура; упражнения за долно-гръдно дишане - долната апертура е с по-голям дихателен обем; при издишване - включване на коремните (коси и прави) мускули
- Възстановяване на нормалния кашличен рефлекс
- Упражнения за подобряване на мукоцилиарното почистване и ефективна експекторация
- Селективно раздишване на съседните на оперативните белодробни участъци чрез мануално съпротивление върху съответния участък
- Упражнения за увеличаване на мъртвото пространство с цел ефективна експекторация
- Упражнения за релаксиране на спастичните мускули (При белодробни операции се наблюдава спазъм на мускулите, през които минава оперативния достъп. Те се скъпяват, блокират се движенията и ако спазъмът не бъде преодолян се стига до ендогенни мускулни контрактури и по-късно до фиброза. Нарушава се балансът на двете торакални страни и се създават условия за деформация на гръдната клетка и гръбначен стълб); масаж; селективно раздишване на зони, чиито мускули са в спазъм.

### Случай от клиничната практика - хондросарком:

- Пациентът В.В. на 51 години постъпва в Ортопедична клиника в Германия през 2010 г. При артроскопска биопсия на 17.05.2010 г. е доказан сарком, хистологична диагноза Хондросарком G2 и извършена проксимална резекция на хумерус с имплантирана метална протеза. Постоперативният период преминава без усложнения. Пациентът постъпи в КФРМ на 20-ти постоперативен ден след сваляне на конците. Обективно: слаба болка и ограничен обем на движение, хипотрофия на мускулатурата около ставата. За двете следоперативни седмици пациентът е следвал указанията за провеждане на КТ, дадени му от лекуващия екип: пасивна мобилизация, мануален лимфен дренаж, криотерапия, имобилизация на рамото в абдукция (30°), вътрешна ротация (45-50°), лека флексия (10-15°).

### Случай от клиничната практика - злокачествен мезотелиом на плеврата:

Оценката на белодробната вентилация чрез спирометрия на 35-я ден след операцията такава, показва: FVC - 62% (2,37 l); FEV1 - 73%; FEV1/FVC - 116%. Увеличението на FVC е с 7,1% (0,22 l); а увеличението на FEV1 е с 5,9% (0,14 l). Отчетохме и увеличаване в стойностите от измерванията по Хириц (разлика в обиколката на гръдния кош при максимален инспиримум и максимален експириум на ниво под аксилите - Хириц I; на ниво на мамилата - Хириц II и на ниво на 10-то ребро - Хириц III); преди рехабилитационното лечение - Хириц I - 9 см; Хириц II - 1 см; Хириц III - 0,8 см; след рехабилитационния курс - Хириц I - 6,5 см; Хириц II - 2 см; Хириц III - 1,5 см.

Подобрението на показателите показва значението на дихателната рехабилитация при пациенти след оперативно лечение на малигнен мезотелиом. Пациентът приключи курса на лечение в по-добро общо физическо състояние и подобрен психо-емоционален тонус.

Рехабилитационната терапия при пациенти след оперативно лечение на злокачествен мезотелиом има съществено значение за овладяване последиците от проведеното химио- и хирургично лечение, както и за адекватната ресоциализация на индивида чрез въздействие върху общото физическо и емоционално състояние. Целта е повлияване на посттерапевтичните усложнения; повишаване на съпротивителните сили и неспецифичната резистентност на организма; адекватна ресоциализация и предаване от инвалидизация на индивида.

### Случай от клиничната практика - остеогенен сарком:

▶ През м.06.2010 г. в КФРМ постъпи 15-годишна пациентка И.А.В.. Резултат от патолого-хистологичното изследване - Конвенционален остеогенен сарком. Проведени 9 курса предоперативна ХТ, без достатъчен ефект. Екстраартикуларна резекция след химиотерапия по повод остеогенен сарком на дистална част на дясната бедрена кост. Реконструкция чрез масивна модулаторна протеза. Пателектомия. Нови 9 курса ХТ. В края на м.01.2010 г. чрез СТ-изследване открити метастази в бял дроб - оперирана на 18.05.2010 г.

В КФРМ - ВМА - София пациентката постъпи на 25.06.2010 г. Обективно: Ъглометрия: 0°-0°-120°; Мускулна хипотрофия - сантиметрия на бедро 43/10 см. за ляв крак и 40,5/10 см. за десен, подбедрца - 33 см. за ляв крак и 30 см. за десен. ММТ - флексия в колянна става-3, екстензия-2. Липсват последните 15° екстензия в колянна става (оперативно отстранени 2/3 от медиалната глава на m.quadriceps femuris, както и пателектомия).

### Случай от клиничната практика - миеломна болест:

За пациента се изготви програма в рамките на 15 дневен лечебен курс, включваща: активни упражнения от лег (тилен, страничен и лицеви) за долни крайници; упражнения срещу съпротивление за глутеалната мускулатура с цел стабилизация на тазобедрените стави; упражнения на уред за флексия и екстензия на коленни стави срещу дозирано съпротивление с цел стабилизация на походката; упражнения за равновесие; обучение в ходене с едно помощно средство; подводна гимнастика. В резултат на проведената рехабилитационна програма се отчете увеличение на мускулната сила на крайниците до ММТ 5, по-добра координация, стабилизиране на походката и възможност за придвижване с едно помощно средство. Пациентът подобри общия тонус. Повиши се самочувствието и оптимизма.

### Случай от клиничната практика - остеогенен сарком:

- ▶ Пациентката проведе КТ-курс в продължение на 20 процедури, включващи:
- ▶ активни с помощ упражнения за всички стави на крайника в пълен обем
- ▶ изометрични упражнения за т. quadriceps femuris и глутеална мускулатура
- ▶ активни упражнения за ТБС и КС
- ▶ обучение в ходене
- ▶ механотерапия
- ▶ подводна ЛФК - при температура 32-35°С, 20-30 минути
- ▶ общоразвиващи упражнения
- ▶ обучение в ДЕЖ
- ▶ дозирани пешеходни разходки - маршрут №1
- ▶ профичен масаж на крайника
- ▶ активни упражнения и масаж на симетричния крайник

Рехабилитационната медицина е насочена към лечебно повлияване на функционалните дефицити на болния, както и подпомагане на неговите физически и поведенчески смущения, водещи до ограничение в социалното му функциониране. Правилно структурираната и добре проведена ФТР-програма стимулира функционалното възстановяване на пациентите с двигателни нарушения, като подобрява самостоятелността в ежедневието и здравно-обусловеното им качество на живот.

Традиционното становище, че онкопациентите *не са* показани за физioreхабилитационно лечение, отдавна подлежи на преоценка.

Поради противопоказания за лечение с преформирани физикални фактори, много от пациентите с онкологични заболявания не се насочват за рехабилитация. С помощта на кинезитерапията може да се помогне на тези пациенти да повишат общия си тонус, да се повлияе неврологичната симптоматика, контрактурите, да се повиши мускулната сила и да придобият по-голяма самостоятелност и увереност в обществото.

Възможностите на рехабилитационната медицина могат и трябва да бъдат обосновано и пълноценно използвани за въздействие върху функционалния дефицит, психо-емоционалните промени, подобряване самостоятелността в ежедневието и повишаване качеството на живот на пациентите с онкологични заболявания.

### Случай от клиничната практика - миеломна болест:

▶ Пациент А. Н. на 64 г. Водещи оплаквания са слабост в долните крайници и намалена сензитивност дистално от нивото на Th 12. Походката е възможна с помощни средства, с усилия по равнинни терени. При пациента е диагностицирана миеломна болест с експресия на капа-лектинизация. Установена е туморна формация на ниво Th 12, което налага оперативното и отстраняване и последваща стабилизация с вътрешен фиксатор от Th 11 до L 1. Проведена е химиотерапия и извърично трансплантация на стволови клетки. След около година и половина с ЯМР се установява туморен процес на ниво Th 4- Th 5, стенозиращ гръбначния канал. Направена е лъчетерапия. На 26.05.08 г. се извършва хемиламинектомия на гръбначен прешлен Th 5 с декомпресия на гръбначния канал.

Обективно в неврологичния статус се установява долна парапареза, СНР- обща хипорефлексия, отслабен Ахилев рефлекс в ляво. Хипестезия дистално от Th 12. Координация - запазена за долни крайници, затруднена за долни крайници. Ромберг - нестабилен с отворени и със затворени очи. Тазови резервоари- контролира. Походката е възможна с канадки.

### БЛАГОДАРИ ЗА ВНИМАНИЕТО!



## **НАУЧЕН СИМПОЗИУМ SANOFI**

- ▶ **Лечение на болестта на Гоше – иновации и традиции**  
**С. Горанов**
  
- ▶ **Болестта Помпе в България**  
**Т. Чамова**

# ПОСТЕРНА СЕСИЈА

## НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ- ПОЛЗА И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

гл.ас. Рени Петкова, дм, проф. д-р Петко Салчев, дм, проф. д-р Пламен Димитров, дм  
Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА)

**Националният регистър за пациентите с редки болести в РБългария** е създаден като система за наблюдение, чиято основна цел е да се получат епидемиологични данни за редките заболявания в страната и да се подкрепят разработването на политики и планирането на здравните услуги. Според Наредба № 16 от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания, Националният център по обществено здраве и анализи създава и поддържа Национален регистър на пациентите с редки заболявания, който е служебен. Експертните центрове по редки заболявания и лечебните заведения, които осъществяват дейност по отношение на пациенти с редки заболявания на всеки шест месеца изпращат и актуализират информацията в регистъра за наблюдаваните от тях пациенти. Регистърът влезе в реална експлоатация на национално ниво през м. май 2017г.

**Регистърът за пациентите с редки болести** е разработен със съвременни информационни технологии като централизирана уеб-базирана система с данни за:

#### □ Базови номенклатури на:

- редките заболявания- списък на редките заболявания, установени в Р България: наименование на заболяването, код по МКБ 10, ORPHA код, OMIM код и др. данни
- експертните центрове за редки заболявания- наименование на експертния център, адрес, редки заболявания, за които е обозначен център, лечебни заведения в експертния център, дата и срок на обозначаване; участие в референтни центрове и мрежи за редки болести в ЕС и др.
- референтни мрежи за редки заболявания

□ **Компютризиран здравни досиета на пациентите с редки болести**, разработени в съответствие с европейските стандарти, с история на заболяването и възможност за проследяване на здравното състояние. За изпращаната и вписваната в регистъра лична информация се прилага Закона за защита на личните данни.

#### Основните възможности на регистъра са свързани с:

- управление и създаване на потребители и техните права, одит на действията им
- поддържане и редактиране на номенклатурите в системата- за редките болести, експертните центрове и т.н.
- въвеждане, редакция и търсене на данни за пациенти с рядка/и болест/и, експертен център и лечебно заведение, в което се извършва лечението и др.
- корекция на грешки в процеса на въвеждането на данните, с възможности за проследяване на направените промени и поддържане на история
- възможности за обезличаване на данните в системата
- възможности за връзка с други системи чрез импортиране на информация от съществуващи бази данни, автоматизирано експортиране на данни, интеграция и електронен обмен на данни с външни системи и бази данни
- генериране на справки и статистики по предварително дефинирани критерии и показатели- за пациенти по експертни центрове, по години, териториално разпределение по области и др.

Достъпа в регистъра се извършва с квалифициран електронен подпис на адрес <https://rared.ncpha.government.bg/>

The image shows two screenshots of the website. The top screenshot is labeled 'Административен модул' (Administrative module) and displays a dashboard with various menu items like 'Национален регистър за пациентите с редки заболявания', 'Експертни центрове за редки заболявания в България', and 'Списък бази данни за редки заболявания'. The bottom screenshot is labeled 'Потребителски модул (експертен център)' (Consumer module (expert center)) and shows a similar interface with options for 'Подаване на информация от експертен център' and 'Ръководства за работа със системата'.

Към настоящия момент броят на въведените медицински досиета в регистъра е под статистическия брой на пациентите с редки заболявания в страната като е въведен минималния задължителен набор данни. Тези обстоятелства ще дадат отражение и ще бъдат отбелязани при изготвянето на първия годишен доклад за епидемиологията на редките заболявания в Република България, който НЦОЗА следва да подготви веднъж годишно.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Националният регистър за пациентите с редки болести е мощен инструментариум при осигуряването на дългосрочна грижа за пациентите, с пълна информираност за здравното им състояние и осигуряване на възможности за планиране на дейности както на индивидуално ниво (индивидуален план за грижа), така и на национално ниво – осигуряване на необходимите ресурси за групата пациенти.

Националният регистър за пациентите с редки болести в РБългария е създаден в рамките на проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ по програма BG07 „Инициативи за обществено здраве“ чрез финансовата подкрепа на Норвежкия финансов механизъм 2009-2014 и Финансовия механизъм на Европейското икономическо пространство 2009-2014, с бенефициент НЦОЗА.





# Карциносаркоми на маточното тяло – диагностични и морфологични аспекти



Деница Сертева<sup>1</sup>, Елена Порязова<sup>1,2</sup>, Даниел Марков<sup>3</sup>, Иван Атанасов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Обща и клинична патология“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup> УМБАЛ „Пълмед“ – Пловдив, Отделение по клинична патология

<sup>3</sup> Студенти по медицина, Медицински университет – Пловдив

## ВЪВЕДЕНИЕ

Смесените Малигни Мюлерови Тумори (МММТ) са 2 до 8 % от всички злокачествени новообразувания на матката. Имат агресивен растеж и лоша прогноза. Срещат се предимно при жени в постменопауза. Основен клиничен симптом е гениталното кървене.

МММТ се наричат още карциносаркоми, защото са съставени от епителна и мезенхимна компонента. По хистологичен строеж могат да бъдат хомоложни и хетероложни. Тяхната хистогенеза в литературата остава неизяснена.

Някои доказателства предполагат, че Смесените Малигни Мюлерови Тумори (МММТ) показват сходства със саркоматоиден карцином - тумор, възникващ на екстрагенитални места, който също има смесен хистологичен вид.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 4 случая на МММТ на маточното тяло чрез имунохистохимия (ИХХ).

Освен рутинно оцветяване с хематоксилин-еозин, сме използвали хистохимично и имунохистохимично оцветяване за доказване на диагнозата. Имунохистохимичното изследване е извършено с антитела на Фирма ДАКО. Използван е стрептавидин-биотин имунопероксидазен метод. Панелът от антитела включва: Виментин, Цитокератин АЕ1/АЕ3, Дезмин, Гладко мускулен актин, Епително мембранен антиген (ЕМА), р 53, е-кадхерин и S-100 протеин.

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Карциносаркомите на матката са докладвани като единични случаи и са по-често срещани в яйчниците. Те често възникват в полипи, инвазират маточната стена и прогнозата им се определя от хистологичния вид на епителната компонента. Имат агресивен клиничен ход.

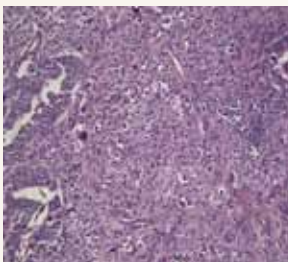
### Макроскопски характеристики:

Карциносаркомите имат по-мекка консистенция от аденокарциномите; те могат да бъдат обемисти и полиповидни, с некрози и понякога да се подават през цервикалната ос (1).

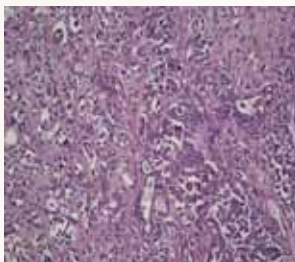
Известни са две теории за хистогенезата на карциносаркомите:

- Теория на метаплазия : саркоматозният елемент се развива от карцинома.
- Теория на колизия: двата компонента вероятно се развиват независимо един от друг и заемат отделни области без видим преход помежду им.

Карциносаркомите могат да бъдат много различни, с неравномерно разпределение както на епителната, така и на мезенхимната компонента, често в един и същи тумор, и разнообразни модели на преход между двете. Някъде преходът между компонентите се състоят от дискретни епителни и мезенхимни елементи, които лесно се разпознават, при други те фино се смесват. Някои тумори са преобладаващо епителни, с по-малко забележими саркоматозни области. При преобладаващите епителни компоненти, трябва да разграничим между вариации на епителната диференциация или неопластична, дезмопластична строма, когато се опитваме да идентифицираме саркоматозния компонент.



Фиг. 1. Карциносарком, Х-Е, x200



Фиг. 2. Епително-мезенхимен преход, Х-Е, x200



Фиг. 3 ИХХ-изследване, X200, Цитокератин



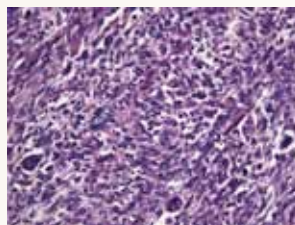
Фиг. 4 ИХХ-изследване, X200, Виментин

Независимо от модела, повечето изследвания подкрепят общ произход на компонентите на карциносаркомите и силна генетична прилика с аденокарциномите (2).

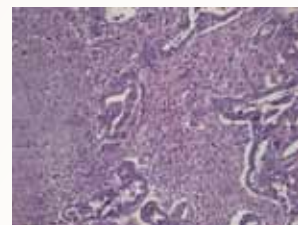
Карциносаркомите традиционно се разделят на хомоложни и хетероложни в зависимост от това дали мезенхимният компонент притежава диференциация, която е присъща на матката (стромална или лейомиосаркомна) или ‚външна‘ за матката (например рабдомиосарком, хондросарком) (3).

Хирургичният стадий по време на операцията е най-важният прогностичен фактор. В стадий TNM I-II на заболяването, дълбочината на миометриалната инвазия и в лимфатичното / съдовото пространство са значително свързани с изхода (4).

Епително-мезенхимният преход (ЕМП), който представлява промяна в клетъчния фенотип от епителна в мезенхимна морфология, е важна стъпка в процеса на инвазия и метастазирането (5). Известно е, че подтискането на комплекса Е-кадхерин/β-катенин, както и повишената експресия на Виментин, са ключови процеси в ЕМП (6).



Фиг. 5 Саркоматозна компонента с изразен клетъчен атипизъм, Х-Е, x200



Фиг. 6 Хондросарком като елемент на карциносарком, Х-Е, x200

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карциносаркомите са класически пример за наличие на епително-мезенхимен преход в смесените тумори.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Crum Chr., Nucci M., Lee K., 'Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology', 2 nd edition, 2011, ISBN 978-1-4377-0764-9
2. Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. Cancer Res. 2000;60:114–120.
3. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. Am J Surg Pathol. 2007;31:1653–1661.
4. Bodner-Adler B, Bodner K, Obermair A, et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinico-pathologic study. Anticancer Res. 2001;21(4B):3069–3074.
5. Thiery, J. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. Nat Rev Cancer, 2002; 2: 442-54
6. Pilzecker B. The E- and N-cadherin switch in Epithelial to Mesenchymal Transition and metastasis Potential drug targets? Utrecht University 2013



## Рядък случай на екстраскелетен остеосарком на бедрото при млада жена

Елена Порязова<sup>1</sup>, Атанас Белев<sup>2</sup>, Елена Геракова<sup>3</sup>, Даниел Марков<sup>4</sup>

1. Катедра обща и клинична патология МУ Пловдив

2. УМБАЛ „Пълмед“ ЕООД- Пловдив, Отделение по Ортопедия

3. УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив-Отделение по Клинична Патология

4. Студент по медицина, Медицински Университет Пловдив



### Въведение

Екстраскелетният остеосарком е рядък тумор и включва 4% от всички остеосаркоми. Описан е за първи път от Уилсон през 1941г., като до днес в литературата са описани по-малко от 300 случая.

### Цел

Целта на този доклад е да се разгледат клинични и патологични аспекти на остеосаркома.

### Материал и методи

Представяме случай на 36 годишна жена постъпила по повод болка и подуване в областта на лява тазобедрена става и бедро. От образните изследвания се намира нееднородна, наложена лезия с диаметър 40мм латерално на ляво бедро, която ангажира кожа и подкожие, медиално е адхезирана до мускулни групи. Извършена е ексцизия на тумора. От хистологичното изследване: Екстраскелетен остеосарком с последваща имунохистохимична типизация на тумора.

### Резултати и дискусия

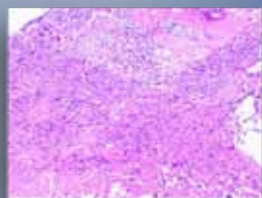
Екстраскелетният остеосарком е рядък тумор от мезенхимен произход представляващ 1-2% от мекотъкните саркоми. Засяга предимно зрялата възраст и рядко се среща преди 40-50 год. Възраст. По-често засяга мъжете. На този етап в литературата се обсъждат няколко предположителни фактора: травма, радиационна експозиция, мускулна инжекция.

Най-честата локализация е на долните (преобладаващо бедро) и горни крайници. Като по-редки локализации се обсъждат ретроперитонеално пространство, дуоденум и меките тъкани на шията.

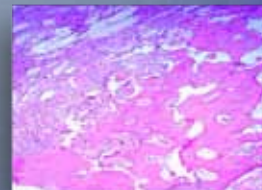
Туморът расте в меките тъкани, без връзка с костите или периоста, което се доказва на образни изследвания. Микроскопски туморът се представя от клетки с едри везикулозни ядра подредени в къси преплетени снопчета и пръснати остеокласти, сред които се намира остеоид, костна и хрущялна тъкан с елемнти на дистрофично калциране (фиг. 1,2,3).

Тези негови особености правят важно разграничаването му от други видове доброкачествени или злокачествени мекотъкани тумори, които продуцират костно и хрущялно вещество - синовиалният сарком, малигненият фиброзен хистиоцитом, дедиференциран липосарком, с костни или хрущялни елементи, малигнен меланом и карциносаркоми.

Правилната диагноза се базира на точната хистологична верификация и последващото ИХХ изследване (фиг.4,5,6) със съответните за тумора маркери: CD 68, osteonektin (+) и CK, S100, CD34, SMA (-) са в полза на ЕСОС.



Фиг.1 -



Фиг.2.



Фиг.3

Мекотъкните тумори представляват голяма и хетерогенна група неоплазми. Традиционно, туморите са класифицирани според хистогенетичните характеристики. Хистоморфологични, имунохистохимични и експериментални данни обаче предполагат, че повечето, ако не всички, саркоми възникват от примитивни, многопотенциални мезенхимни клетки, които в хода на неопластичната трансформация диференцират по един или повече линии. Злокачествените мезенхимни тумори се означават с названието саркоми, поради това, че макроскопският им вид наподобява рибе месо. Наименованията на отделните разновидности се образуват от названието на отделните диференцирани производни на мезенхима и прибавката -сарком, например лейомиосарком или хондросарком. Всички доброкачествени мезенхимни тумори имат своите злокачествени аналози, разграничаването между тях става главно по извения клетъчен атипизъм. Злокачествените мезенхимни тумори се срещат два пъти по-често, отколкото при първичните костни саркоми. Приблизително 45% от саркомите се появяват в долните крайници, 15% в горните крайници, 10% в областта на главата и шията, 15% в ретроперитонеума, а останалите 15% в коремната и гръдната стена.

Саркомите имат склонност към локален рецидив. Тъй като рецидивите са трудни за лечение, отколкото основната лезия, пълната резекция и подходящата употреба на лъчение са от решаващо значение по време на първоначалното лечение. Остеосаркомът възниква от примитивни мезенхимни костно формирани клетки и неговият хистологичен отличителен белег е производството на злокачествен остеоид. Други клетъчни популации също могат да присъстват, тъй като тези типове клетки също могат да възникнат от плурипотенциални мезенхимни клетки, но всяка област на злокачествена кост в лезията доказва диагнозата остеосарком. Микроскопски характерната особеност на остеосарком е наличието на остеоид (костно образуване) в тумора. Туморни клетки са много плеоморфни (анапластични), някои са гигантски, много атипична митоза. Тези клетки произвеждат остеоиди, описващи неправилни трабекули (аморфни, еозинофилни). Туморни клетки са включени в остеоидната матрица. В зависимост от характеристиките на настоящите туморни клетки (независимо дали приличат на костни, хрущялни или фибробластни клетки), туморът може да бъде подкласифициран. Остеосаркомът може да проявява многоядрени гигантски клетки, подобни на остеокластите.



Фиг.4



Фиг.5 S100



Фиг.6 Виментин

### Заклучение

Екстраскелетният остеосарком е с лоша прогноза. Развитие на метастази се наблюдава около 3 години след първоначалната диагноза, а смъртността достига 60%.

### Библиография

1. Primary duodenal extraskelletal osteosarkoma-a case report Narayanappa,H; Kurian,A.
2. Extraskelletal osteosarkoma. A clinicopathological review of 26 cases-Barbara L. Bane , Harry L.Evans, Jae Y. Ro, C.H.Carasco, David J. Grington, Robert S. Benjamin, Alberto G. Ayala
3. A low grade extraskelletal osteosarkoma- Kyoji Okada, Hiroki Ito, Naohisa Miyakoshi, Masato Sageshima, Jun Nishida, Eiji Itoi
4. Extraskelletal osteosarkoma of the omuntum with aggressive development-Y. Asenov, B. Stefaniv, B. Korukov, V. tihchev, V. Hadzhiysca, D. Damianov
5. Clinicopathologic features and prognosis of osteosarkoma in Turkish adults- M.Seker, A. Seker, S. Aksoy, N.Ozdeemir, D. Uncu, N. Zengin

## РЕИМБУРСИРАНЕ НА ИНОВАТИВНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРЕЗ 2018

Татяна Бенишева<sup>1, 2</sup>, Даниела Чернева<sup>2, 3</sup>, Елка Бончева<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Медицински университет София, Факултет по обществено здраве, Катедра „Здравна политика и мениджмънт“, София, България<sup>2</sup> Българска асоциация за лекарствена информация,<sup>3</sup> Докторант към Медицински университет София

## Въведение

На 14 декември 2017 г. българският парламент гласува бюджета на Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) за 2018 г., в рамките на който върху 21 иновативни лекарствени продукта беше наложен мораториум по отношение заплащането им с публични средства за срок от една година (за 2018 г.).

След противопоставяне от страна на обществеността, неправителствените организации и индустрията, забраната беше отменена в края на декември 2017 г. В резултат на това отпадна ограничението към българските пациенти и с редки заболявания, които потенциално биха били засегнати от мораториума.

В Приложение 1 и 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) са включени лекарствени продукти, принадлежащи към 20 нови международни непатентни наименования (INNs), предназначени за лечение на 16 редки заболявания. От тях 9 продукта са с обозначение като лекарство-сирак.

## Цели:

1. Идентифициране на лекарствените продукти, които бяха засегнати от мораториума по отношение на заплащането им с публични средства от 14.12.2017 г.
2. Определяне на наличието на лекарствени продукти, предназначени за лечение на редки заболявания, както и лекарствени продукти със статут на лекарства-сираци.

## Методи:

Анализиран е реимбурсния статус на всички лекарствени продукти, обект на мораториума от края на декември 2017 г. За целта е са сравнени Приложение 1 и 2 на Позитивния лекарствен списък със Списъка с лекарствени продукти, предназначени за домашно лечение, покривано от бюджета на НЗОК, както и със Списъка на противотуморните лекарствени продукти на НЗОК. Систематизиран е регулаторния статус на идентифицираните лекарствени продукти, както и заболяванията, за чието лечение са предназначени.

## Резултати:

От всички анализирани 21 лекарствени продукти, които са предмет на реимбурсиране за 2018г, 47,6% от тях са включени в Приложение 1 и 2 съответно (по 10 нови международни непатентни наименования за съответното приложение на ПЛС).

Само 1 лекарствен продукт не е включен в ПЛС, поради отрицателно становище на Комисията за оценка на здравните технологии към Националния център за обществено здраве и анализи и все още е в процедура.

От включените 10 в Приложение 1 на ПЛС 4 INNs са с валидно Решение на Европейската комисия, отнасящо се до обозначението, съгласно Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета, като лекарствени продукти-сирак.

Включените нови лекарствени продукти в Приложение 1 на ПЛС са предназначени за лечение на 6 редки заболявания. (Табл. 1)

Лекарства-сираци са предназначени за лечение на 3 редки заболявания.

## Референции:

1. Приложение 1 - Лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на Закона за здравето осигуряване, актуализация от 02.05.2018 г., <http://ncpr.bg/bg/регистри.html>
2. Приложение 2 - Лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения; актуализация от 02.05.2018 г., <http://ncpr.bg/bg/регистри.html>
3. Списък с лекарства, които НЗОК заплаща по реда на Наредба № 10 от 24 март 2009г. за условията и реда за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал.4, т.1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, на медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели (обн. ДВ, бр.24 от 2009 г.), в сила от 01 юни 2018 г., <https://www.nhif.bg/page/45>
4. Списък на противотуморните лекарствени продукти за лечение по амбулаторни процедури № 6 "Системно лекарствено лечение при злокачествени солидни тумори и хематологични заболявания" и № 7 "Амбулаторно наблюдение/диспансеризация при злокачествени заболявания и при вродени хематологични заболявания" и клинични пътеки № 240, 242, 243, 244, 245, 246, 248, 249, 250.1, 250.2, 251.1, 251.2 и 252, на необходимите еритро- и гранулоцитните колонистимулиращи фактори и бифосфонати, в сила от 1 юни 2018 г., <https://www.nhif.bg/page/1466>
5. НЗОК, Изисквания за заболявания, Редки болести и трансплантирани, <https://www.nhif.bg/page/208>
6. НЦЗОА, Комисия по редки заболявания, Списък на редките заболявания, [http://www.ncphp.government.bg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1312:spisyk-redkizab&catid=355&Itemid=637&lang=bg](http://www.ncphp.government.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=1312:spisyk-redkizab&catid=355&Itemid=637&lang=bg)
7. Institut national de la santé et de la recherche médicale, The portal for rare diseases and orphan drugs <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>
8. European Commission, Public health, Community Register of orphan medicinal products for human use, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

Табл. 1 - Нови международни непатентни наименования, включени в Приложение №1 на ПЛС

бр. нови INNs	бр. INNs с обозначение лекарство-сирак	бр. редки заболявания	бр. INNs със 100% реимбурсация	бр. INNs със 75% реимбурсация	бр. INNs със 50% реимбурсация
10	4	6	6	3	1

От продуктите, включени в Приложение 1 на ПЛС 60% - със 100% реимбурсация, 30% - със 75%, а 10% - с 50% реимбурсация (за лечение на биполарно афективно разстройство и рецидивиращо депресивно разстройство).

За 90% от лекарствените продукти в Приложение 1 на ПЛС е посочено ограничение в начина на предписване при различните индикации - за експертиза по чл. 78, т.2 от Закона за здравето осигуряване. Във връзка с това ограничение през май 2018 г. са актуализирани всички изисквания на НЗОК за издаване на протоколи за лечение на съответните заболявания. (Табл. 1)

В Приложение 2 на ПЛС са включени 5 INN с обозначение като лекарство-сирак, като 1 продукт е с две валидни обозначения (Ponatinib). Лекарствените продукти, включени в Приложение 2 са предназначени за лечение на 12 редки заболявания. Само 2 лекарствени продукта (Palbociclib и Osimertinib) не са предназначени за лечение на редки заболявания. Всички 10 лекарствени продукти са вписани в Списъка на противотуморните лекарствени продукти на НЗОК, като 6 лекарствени продукта са предназначени за лечение на онкохематологични заболявания. (Табл. 2)

Табл. 2 - Нови международни непатентни наименования, включени в Приложение №2 на ПЛС

бр. нови INNs	бр. INNs с обозначение като лекарство-сирак	бр. редки заболявания	бр. INNs със 100% реимбурсация	бр. INNs за лечение на онкологични заболявания	бр. INNs за лечение на онкохематологични и заболявания
10	5	12	10	4	6

## Изводи:

Въз основа на окончателното политическо решение от края на декември 2017 г. пациентите с редки заболявания не са лишени от достъпа до иновативни терапии.

Пациентите, получаващи лекарствени продукти, предназначени за домашно лечение, покривано от бюджета на НЗОК към юни 2018 г. вече имат възможност да се възползват от включените в Приложение 1 на ПЛС нови лекарствени продукти. Лекарствените продукти, включени в Приложение 2 на ПЛС, съответно за лечение на онкохематологични и онкологични заболявания могат от средата на 2018 г. постепенно да се включват в спецификациите на болничните търгове.



## ВЛИЯНИЕ НА ХРОНИЧНОТО АНЕМИЧНО СЪСТОЯНИЕ ВЪРХУ СПИНАЛНАТА КОСТНА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМА БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ НА ВЪЗРАСТ НАД 18 ГОДИНИ

### INFLUENCE OF CHRONIC ANEMIC STATE ON SPINAL BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH TRANSFUSION DEPENDENT BETA-THALASSEMIA OVER 18 YEARS OF AGE

**Авторски колектив:** К. Сапунарова<sup>1,6</sup>, Т. Денева<sup>3</sup>, С. Цветкова<sup>4</sup>, П. Георгиев<sup>1,6</sup>, В. Гркланов<sup>1,6</sup>, Д. Костова<sup>1,6</sup>, М. Тодорова<sup>5</sup>, В. Горанова-Маринова<sup>1,6</sup>, Ж. Грудева-Попова<sup>2,6</sup>

- 1) Медицински университет - Пловдив, Медицински факултет, Първа катедра по вътрешни болести, секция хематология
- 2) Медицински университет - Пловдив, Медицински факултет, Катедра по клинична онкология, секция по медицинска онкология, Университетска болница "Св. Георги" Пловдив;
- 3) Медицински университет - Пловдив, Фармацевтичен факултет, Катедра по клинична лаборатория, Университетска болница "Св. Георги" Пловдив, Централна клинична лаборатория;
- 4) Медицински университет - Пловдив, Медицински факултет, Катедра по образна диагностика, Университетска болница "Св. Георги" Пловдив;
- 5) Тракийски университет - Ст. Загора, Медицински факултет, Университетска болница "Проф. Д-р Ст. Киркович"
- 6) Университетска болница "Св. Георги" Пловдив, клиника по клинична хематология;

\*Изследването е финансирано по вътрешуниверситетски проект №02/2017 на МУ Пловдив

**Authors:** K. Sapunarova<sup>1,6</sup>, T. Deneva<sup>3</sup>, S. Tsvetkova<sup>4</sup>, P. Georgiev<sup>1,6</sup>, V. Grklanov<sup>1,6</sup>, D. Kostova<sup>1,6</sup>, M. Todorova<sup>5</sup>, Goranova-Marinova<sup>1,6</sup>, Zh. Grudeva-Popova<sup>2,6</sup>

- 1) Medical University - Plovdiv, Faculty of Medicine, First Department of Internal Medicine, Department of Hematology
- 2) Medical University - Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, University Hospital "Sv. Georgi" Plovdiv;
- 3) Medical University - Plovdiv, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Laboratory, University Hospital "Sv. Georgi" Plovdiv, Central Clinical Laboratory;
- 4) Medical University - Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Imaging Diagnostics, University Hospital "Sv. Georgi" Plovdiv;
- 5) Thracian University - St. Zagora, Faculty of Medicine, University Hospital "Prof. Dr. St. Kirkovich"
- 6) University Hospital "Sv. Georgi" Plovdiv, Clinic of Clinical Hematology;

\* The study is funded under university project №02 / 2017 of the Medical University of Plovdiv

**Въведение:** Хроничното анемично състояние при пациентите с трансфузионно-зависима бета таласемия (ТЗБТ) е сред водещите фактори с негативно влияние върху КМП.

**Цел на изследването:** да се определят количествените параметри на връзката между тежестта на анемичното състояние и тежестта на синдрома на остеопения/остеопороза на спинално ниво при пациентите с ТЗБТ.

**Обект на изследването** е КМП на ниво L1-L4 и нивата на претрансфузионния Хб при пациенти с ТЗБТ от двата пола.

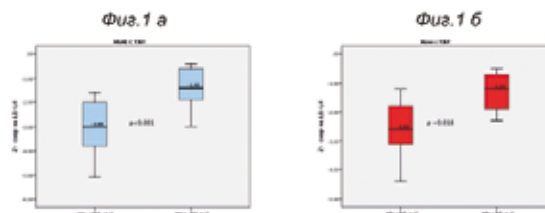
**Материал и методи:** В периода април 2017- май 2018 година са изследвани 62 лица (32 мъже и 30 жени) с ТЗБТ на възраст над 18 години. КМП е измерена по метода на двойно-енергийна абсорбциометрия (DXA) и представена като Z-скор (апарат Hologic, discovery C). Спазен е протокола на производителя за провеждане на изследването, CV= 1%. Хемоглобинът е измерен на хематологичен анализатор ADVIA, Siemens diagnostics. Стойностите са представени като средни, изчислени на 3-годишна ретроспективна база и са представени в g/l. Пациентските характеристики са представени на фиг. 1.

**Статистически методи:** дескриптивен анализ, сравнителен анализ, корелационен анализ, еднофакторен регресионен анализ. За ниво на статистическа значимост е прието  $p < 0.05$ .

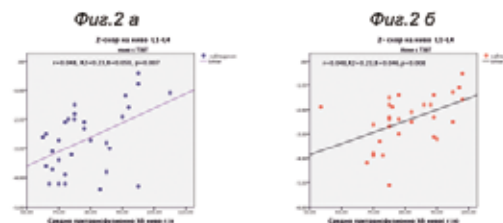
**Резултати:** Средната възраст на пациентите с ТЗБТ е  $30.7 \pm 10.0$  год. за жените и  $32 \pm 12.9$  год. за мъжете. Средният претрансфузионен Хб за жените е  $80.4 \pm 10.6$  и  $79.1 \pm 10.9$  за мъжете. Средните стойности на спиналната КМП на L1-L4 ниво, представена чрез Z- скор за жени и мъже са съответно  $-2.5 \pm 1.07$  и  $-2.7 \pm 1.1$ . Пациентите от двата пола със средна стойност на претрансфузионния Хб над 90 g/l показват сигнификантно високи стойности на Z- скората спрямо тези с нива на Хб под 90 g/l ( $p < 0.018$  за жените и  $p < 0.001$  за мъжете; фиг.1 а и б). Стойностите на средния претрансфузионен Хб корелират сигнификантно със Z-скора на ниво L1-L4 и при двата пола ( $r = 0.495$  г за всяко увеличение на средния претрансфузионен Хб с 1 g/l, стойността на Z- скор на ниво L1-L4 се увеличава с 0.050 при мъжете и 0.048 при жените с ТЗБТ ( $r = 0.48$ ,  $R = 0.23$ ,  $p = 0.08$  за мъжете и  $r = 0.48$ ,  $R = 0.23$ ,  $p = 0.07$  за жените (еднофакторен линеарен регресионен анализ, фиг.2 а и б),  $r = 0.25$ ,  $p = 0.006$  за мъжете и  $r = 0.495$   $r^2 = 0.25$ ,  $p = 0.006$  за жените, линеарен корелационен анализ), 22

**Изводи:** Оптимизирането на трансфузионната програма с поддържане на претрансфузионни нива на Хб над 90 g/l при възрастните пациенти с ТЗБТ е ключово за превенция на синдрома на остеопения/остеопороза при пациентите с ТЗБТ във възрастта над 18 години.

**Ключови думи:** Бета- таласемия, костна минерална плътност, DXA



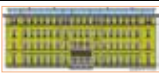
Фиг. 1а и б. Сравнително представяне на средните стойности на Z- скор на ниво L1-L4 при мъже и жени с ТЗБТ в групи със средно претрансфузионно ниво на Хб под и над 90 g/l.



Фиг. 2а и б. Линеарен регресионен модел, представящ зависимостта на КМП (Z- скор на ниво L1-L4) от стойностите на средния претрансфузионен хемоглобин (g/l).

#### Библиография:

1. Gurevitch O, Slavin S. The hematological etiology of osteoporosis; Med.Hypotheses 2006;67(4):729-35
2. Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, et al. Bone mineral density in beta thalassemia major and intermedia. Indian Pediatr. 2007;44:29-32.
3. Katz K, Horev G, Goshen J, Tamary H. The pattern of bone disease in transfusion-dependent thalassemia major. Isr J Med Sci. 1994;30:577-80.
4. Scuteralli PN, Orzincolo C, Calzolari F, Tlotta F. The ribs in  $\beta$ -thalassemia. Course of the changes in relation to transfusion therapy. Radiol Med (Torino). 1983;69:654-60.
5. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. J osteoporos. 2010; 2010: 537673.
6. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, et al. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. J Bone Miner Res. 2009;24 (3):543-57.

 <b>РАЗХОДИ ЗА НЕФОРМАЛНИ И ФОРМАЛНИ ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТИ С РЕДКИ БОЛЕСТИ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> 				
<i>Камушева М, Миткова З, Манова М, Петрова Г. Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София</i>				
I. Въведение	II. Цел	III. Методи		
<p>✓ Предвид инвалидизиращия характер на повечето редки болести (РБ), диагностицираните пациенти се нуждаят както от специализирани <b>формални грижи</b>, така и от <b>неформални грижи</b>, осигурени от член на семейството;</p> <p>✓ <b>Определянето на цялостната социална и икономическа тежест</b> на РБ е от значение за очертаване на бъдещите насоки за развитие в областта.</p>	<p>✓ Целта на проучването е да <b>се представят и анализират разходите за неформални и формални грижи</b> за пациенти с РБ.</p>	<p>✓ Извършен е <b>систематичен преглед</b> на публикувани проучвания в PubMed и Scopus по ключови думи: formal care, informal care, rare diseases, costs;</p> <p>✓ От 25 открити публикации са подбрани 10, които са систематизирани по заболявания и държави.</p>		
IV. Резултати				
ЗАБОЛЯВАНЕ	ПРОУЧВАНЕ	РЕЗУЛТАТИ	ИЗВОДИ	
<b>БОЛЕСТ НА ПОМПЕ</b>	Kanters TA et al. (2013)	<p>Определяне въздействието на неформалната грижа чрез QoL на пациентите, използването на помощни средства за придвижване и дишане</p>	<p>✓ 88 пациенти с болест на Помпе в Холандия получават неформална грижа;</p> <p>✓ 67 от тях са включени в проучването;</p> <p>✓ 17,7 часа неформална грижа/седмица;</p> <p>✓ По-голяма тежест на заболяването е свързана с повече часове грижа;</p> <p>✓ ½ от грижещите се съобщават за ментални проблеми и проблеми с ежедневните дейности;</p> <p>✓ Физически здравни проблеми – при 40% от грижещите се за свои болен близък;</p> <p>✓ Тежестта за грижещите се е по-голяма при пациенти с по-лошо QoL и използващи инвалиден стол;</p> <p>✓ Болногледачите получават лично удовлетворение от грижите, които полагат за своите болни близки.</p>	<p>Осигуряването на неформална грижа е съпроводено с голяма тежест за грижещите се.</p>
<b>ХЕМОФИЛИЯ</b>	Kodra et al (2014)	<p>Кръстосано групово проучване в Италия сред пациенти с хемофилия и грижещите се за тях. Приложен е анализ на разходите от гледна точка на обществото.</p>	<p>✓ Средните годишни разходи за 1 пациент през 2012г. са 117,732 евро;</p> <p>✓ 92% от разходите са за лекарства;</p> <p>✓ Разходите за неформалната грижа съставляват 95% от директните немедицински разходи за пациенти с хемофилия в Италия.</p>	<p>Качеството на живот на болните и техните болногледачи се подобрява и зависи от консумираните ресурси.</p>
<b>АМНОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА (АЛС), MIASTENIA GRAVIS (MG), МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ (МД)</b>	Schepelmann et al. (2009)	<p>Оценка на социалната и икономическата тежест на 3-те нервно-мускулни заболявания; Приложен е подходът на микростойността от гледна точка на обществото</p>	<p>✓ Общите годишни разходи са 36 380 евро (95% CI 27 090-47 970) за 1 пациент с АЛС, 26 240 евро за МД и 14 950 евро за MG;</p> <p>✓ Основните компоненти на разходите са разходите за здравно осигуряване и загубата на производителност на пациентите и техните болногледачи.</p>	<p>Нервно мускулните заболявания имат значителна социална и икономическа тежест в Германия.</p>
	Katz et al. (2014)	<p>Анализ на директните, индиректните разходи за неформална грижа за пациенти с мускулна дистрофия Дюшен (DMD) и Бекер (BMD)</p>	<p>✓ Разходите за неформални грижи, индиректните разходи, причинени от загубата на производителност и отсъствието на пациенти и болногледачите, както и медицинските разходи за рехабилитационни услуги и медицински помощ, са най-високи;</p> <p>✓ Общите разходи значително се увеличават с прогресията на заболяването и са в съответствие с клиничната тежест.</p>	<p>Немедицинските разходи варират от 64 до 89% от общите разходи, а неформалните разходи са основният двигател на тази категория разходи</p>
	Cavazza M et al. (2016)	<p>Определяне на икономическата тежест на DMD в Европа (България, Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и UK)</p>	<p>✓ Средните годишни разходи/пациент варират между 7 657 евро в Унгария до 58 704 евро във Франция.</p> <p>✓ Основните разходи са директните немедицински като неформални разходи са с най-голям дял от немедицинските разходи.</p>	
	Lopez-Bastida J et al. (2009)	<p>Определяне на икономическата тежест и качеството на живот сред пациенти с ALS в Испания</p>	<p>✓ Средните годишни разходи за пациент – 36 194 евро</p> <p>✓ Най-съществен дял имат разходите за неформални грижи, ранно пенсиониране, лекарства и ортопедични изделия</p>	
<b>МУКОВИСЦИДОЗА (CF)</b>	Angelis et al. (2014)	<p>Определяне на социалната и икономическа тежест и HRQOL на пациенти с муковисцидоза в UK; Ретроспективно проучване, микростойността, анализ на разходите за лечение на заболяването сред 74 пациенти и техните болногледачи</p>	<p>✓ Средните годишни разходи за 1 пациент с CF са 48 603 евро (2012г.);</p> <p>✓ Директните медицински разходи – 20 854 евро (42,9% от общите);</p> <p>✓ Директните немедицински разходи – 21 528 евро (44,3% от общите);</p> <p>✓ Индиректните разходи (загуба на продуктивност) – 6 222 евро (12,8%);</p> <p>✓ Средно най-големите разходи се дължат на неформални грижи (44,1%), следвани от лекарства (14,5%), спешни хоспитализации (13,9%), ранно пенсиониране (9,1%) и извънболнични и първични здравни посещения;</p> <p>Включени са 905 пациенти;</p>	<p>CF оказва значителна финансова тежест като немедицинските и индиректните разходи са 57% от общите</p>
	Chevreur et al. (2016)	<p>Определяне на социалната и икономическа тежест и HRQOL на пациенти с муковисцидоза и техните болногледачи в 8 страни в Европа;</p>	<p>✓ Средните годишни разходи за пациент варират: 21 144 евро в България до 53 256 евро в Германия;</p> <p>✓ Възрастните имат по-високи директни разходи от децата;</p> <p>✓ Децата имат по-високи разходи за неформална грижа (p&lt;0.0001);</p> <p>✓ Няма различие в качеството на живот между болногледачите, които се грижат за възрастен и за дете.</p>	<p>CF има голяма икономическа тежест и влошава HRQOL на пациентите и техните болногледачи</p>
	Chevreur et al. (2015)	<p>Анализ на разходите сред пациенти във Франция</p>	<p>✓ Преките разходи за формални не-здравни грижи се оценяват на 4,512 евро, като социалните услуги представляват 92,6% от тези разходи.</p> <p>✓ Директните неформални разходи - 4 827 евро;</p> <p>✓ Директните неформални разходи са значително по-високи при деца: €6,704 vs. €1,211, p = 0.0005.</p>	
<b>БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИИЗА</b>	Angelis et al. (2016)	<p>Включени са 8 европейски държави: България, Франция, Германия, Унгария, Италия, Испания, Швеция и UK</p>	<p>Средната годишна цена на пациент във всички държави се изчислява на 31 390 евро, от които 5646 евро представляват директни медицински разходи (18,0%), 23 483 евро представляват разходи за директни немедицински разходи (74,8%) и 2261 евро: индиректни разходи (7,2%).</p>	<p>Значителната социално-икономическа тежест в Европа, която се дължи най-вече на високи директни немедицински разходи.</p>
V. Изводи				
<p><b>Повечето проучвания сочат, че независимо от същественния дял на разходите за формални и неформални грижи, пациентите с РБ имат нужда от здравна и социална грижа, в която да са включени медицински специалисти, квалифицирани социални работници и обучени техни близки.</b></p>				

## Мутации на калретикулин при български пациенти с миелопролиферативни неоплазии

Велизар Шиваров<sup>1,2</sup>, Иван Павлов<sup>3</sup>, Евгений Хаджиев<sup>4</sup>, Цветан Алайков<sup>1</sup>, Силва Спасова<sup>1</sup>, Ангел Стоименов<sup>5</sup>, Елисавета Наумова<sup>2</sup> и Милена Иванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение по Клинична хематология, УМБАЛ „Софиямед” – блок 2, ул. „Димитър Моллов” 10, 1750 София; <sup>2</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Софиямед”; <sup>3</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Александровска”, МУ София, България; <sup>4</sup>Клиника по Клинична хематология, УМБАЛ „Александровска”, МУ София, България

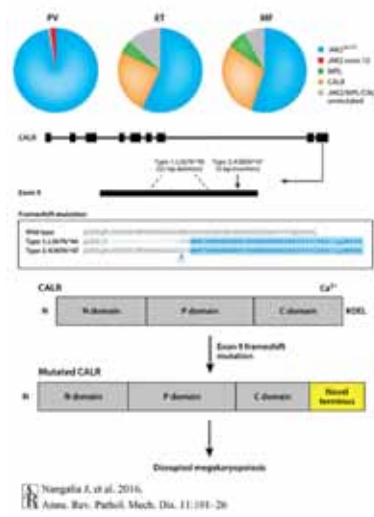
### ВЪВЕДЕНИЕ

За по-малко от десетилетие постулираното от Уилям Дамешек клинично сходство между три миелопролиферативни заболявания: първична миелофиброза (ПМФ), есенциална тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ), намери своето генетично обяснение. Соматичните мутации в едва три гена *JAK2*, *MPL*, *CALR* се откриват в по-голямата част от случаите на миелопролиферативни неоплазии без Филаделфийска хромозома (МПН) (Фигура 1). Множество проучвания през последните 5 години показаха, че мутациите на калретикулина (*CALR*) се откриват при около 30% от случаите на ПМФ и ЕТ и са взаимно изключващи се с *JAK2* и *MPL* мутации. Мутациите на *CALR* засягат екзон 9 на гена и са или малки делеции (тип 1) или малки инсерции (тип 2) или комбинации от предходните два типа, водещи до промяна в рамката на четене и до транслиране на идентичен неоморфен карбоксилен (С) край на белтъка. От клинична гледна точка *CALR* мутациите са част от диагностичния алгоритъм при МПН и имат известна прогностична стойност. Тук за пръв път съобщаваме за честотата на *CALR* мутации при български пациенти с МПН и обсъждаме приложението на няколко молекулярни метода за тяхната детекция в рутинната практика.

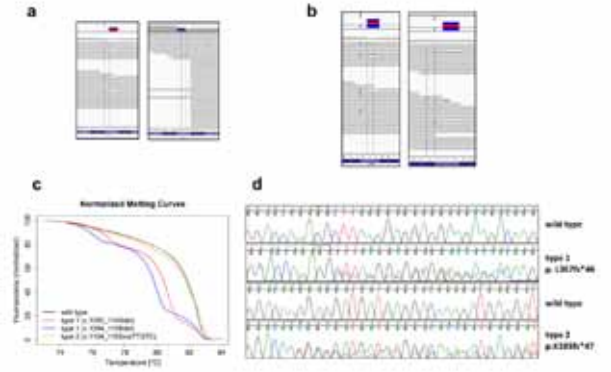
### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

#### Пациенти

Бяха използвани проби геномна ДНА от 78 пациенти (36 мъже и 42 жени) с миелоидни неоплазии. Пробите са от пациенти на УМБАЛ „Александровска”, събрани при предходен проект през периода 2010-2012 г., или от УМБАЛ „Софиямед”, събрани през 2015 г. Разпределението на пациентите по нозологични единици беше, както следва: ПМФ (n = 25), ЕТ (n = 33), ПВ (n = 3), МПН-НС (n = 4), пост-ЕТ МФ (n = 1), ОМЛ (n = 3), МДС (n = 3) и МПН/МДС (n = 6). Диагнозите бяха поставени съгласно критериите на класификацията на СЗО (2008). Молекулярно генетичното изследване на всички пациенти беше част от рутинната диагностика на пациентите и всички те бяха дали писмено информирано съгласие. Бяха спазвани стриктно принципите на Декларацията от Хелзинки при работата с пробите на всички пациенти.



Фигура 1. Разпределение на честотата на мутациите на *JAK2*, *CALR*, *MPL* при МПН. Структура и характеристика на мутациите на *CALR*.



Фигура 2. Демонстрация на молекулярни техники за определяне на *CALR* мутации. (а) Секвениране на Ion Torrent; (б) ПЕС на Illumina; (с) HRM анализ; (д) Секвениране по Санжер.

#### Молекулярно-генетично изследване

Мутационният статус по отношение на *JAK2* p.V617F и *MPL* на всеки пациент беше определен или чрез собствен Lumiplex-базиран метод или чрез секвениране по Санжер. Всички проби бяха скринирани за наличие на *CALR* екзон 9 мутации чрез използване на мелтинг анализ с висока резолюция (HRM). Наличието на тези мутации беше потвърдено чрез секвениране по Санжер. Шестнадесет проби бяха тествани за *CALR* мутации чрез

таргетно секвениране на ампликони на платформата на Ion Torrent (ThermoFisher). Три проби бяха подложени на пълно екзомно секвениране (Illumina). Типичните резултати от прилаганите методи са представени на Фигура 2.

#### Биоинформатичен и статистически анализ

Изтеглянето на суровите данни и нормализирането на HRM кривите беше извършено чрез EcoStudy 5.0 (Illumina). Анализът на ДНК секвенциите от секвенирането по Санжер беше извършено чрез Sequencher 5.1 (Gene Codes Corp.). Анализът на данните от Ion Torrent беше извършен на платформата Galaxy (version 1.0.4) със следните инструменти: FASTQ Groomer, BWA, FreeBayes и ANNOVAR. Анализът на данните от ПЕС беше извършен от OGT (Oxford, UK) чрез използване на собствен софтуер. Подравняването на секвенциите беше визуализирано чрез използване на IGV 2.3. Непрекъснатите променливи бяха сравнявани чрез двустранен t-test. P-стойности под 0.05 бяха приемани за статистически значими.

Табл. 1. Демографски и хематологични характеристики на пациентите. \*Не е значимо при p<0.05 спр. ПМФ с *JAK2* мутации; \*\*Не е значимо при p<0.05 спр. ПМФ с *MPL* мутации; \*Не е значимо при p<0.05 спр. ЕТ с *JAK2* мутации; \*\*p=0.049 спр. ЕТ с *JAK2* мутации

	ПМФ (n=МФ)				ЕТ			
	Всички	<i>JAK2</i> мутации	<i>MPL</i> мутации	<i>CALR</i> мутации	Всички	<i>JAK2</i> мутации	<i>MPL</i> мутации	<i>CALR</i> мутации
n	26	12	4	7	33	18	0	7
М/Ж	17/9	9/3	3/1	4/3	23/10	3/15	0/0	5/2
Възраст (mean±SD)	67.6±8.3	68.8±8.2	64.8±8.1	64.7±11.1 <sup>ns</sup>	58.9±17.1	57.4±18.7	-	63.4±16.3*
Спленомегалия (% cases)	100	100	100	100	30.3	33.3	-	28.6
WBC	13.5±10.9	17.5±12.7	15.4±14.2	8.8±7.5 <sup>ns</sup>	10.0±4.1	11.2±4.1	-	8.0±3.7*
Hgb	87.4±27.9	90.9±36.3	111.0±27.4	81.9±16.8 <sup>ns</sup>	131.7±31.0	145.4±30.5	-	125.9±15.1**
Plt	380.4±452.5	431.3±578.7	545.8±458.8	182.1±132.3 <sup>ns</sup>	856.7±353.3	864.1±363.9	-	914.4±482.0

### РЕЗУЛТАТИ

Изследвахме общо 78 пациенти за наличие на *CALR* екзон 9 мутации чрез използване на няколко метода като мелтинг анализ с висока резолюция (HRM) (n = 43), таргетно екзомно секвениране (n = 16), пълно екзомно секвениране (n = 3) и секвениране по Санжер (n = 78). Открихме общо 9 случая с мутации на екзон 9 на *CALR*. Всички пациенти с мутации бяха с диагноза МПН или като ПМФ (n = 7) или ЕТ (n = 7). Девет случая имаха тип 1 мутации (c.1092\_1143del (p.L367 fs\*46) (n = 7), c.1102\_1135del (p.K368 fs\*51) (n = 1) и c.1094\_1139del (p.Q365fs\*50) (n = 1), а 5 случая имаха тип 2 мутации (c.1154\_1155insTTGTC, p.R385 fs\*47 (n = 5)). Клиничните характеристики на случаите на ПМФ и ЕТ с *CALR* мутации са представени на Таблица 1. Мутациите на *CALR* екзон 9, *MPL* екзон 10 и *JAK2* p. V617F бяха взаимно изключващи се. Имаше само една жена с мутации едновременно с *CALR* тип 2 и *JAK2* p. V617F мутация. Не открихме статистически значими разлики в хематологичните параметри между случаите с *CALR* и *JAK2* или *MPL* мутации освен малко по-ниски тромбоцитни бройки при ЕТ пациенти с *CALR* мутации. Трябваше да се отбележи, че успяхме да открием *CALR* мутациите с всички използвани техники.

### ОБСЪЖДАНЕ

Последните открития относно молекулярната биология на МПН значително промениха диагностичния подход при тези заболявания, което беше отразено в последната класификация на СЗО (2016). В това проучване за пръв път изследвахме молекулярната епидемиология на *JAK2*, *MPL* и *CALR* мутациите в България. Установихме мутационна честота на *CALR* гена (27% за ПМФ пациенти и 21% за ЕТ пациенти), съответстваща на предишни съобщения за други страни. Тип 1 мутациите бяха по-чести от тип 2, което също е съответства на предишни съобщения. Не открихме значими клинични или лабораторни характеристики, дискриминиращи между случаите с или без мутации на *CALR*. Оптималният метод за всяка лаборатория зависи от наличието на оборудване и професионалната експертиза. Много проучвания показваха, че действително съществуват т.нар. тройно негативни МПН случаи. Тези случаи могат да налагат разширено секвениране и изследване за други чести клонални маркери. Ние и други групи разработихме собствени панели за таргетно секвениране от следващо поколение (NGS). Тези методи неминуемо ще получат все по-широко приложение поради възможностите за откриване на ниски нива на мутантни алели и разбиране на клоналната структура и еволюцията на малигнената клетъчна популация.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Това проучване беше частично финансирано от Фонд Научни изследвания, България (Проект ID\_09\_157).

### ЛИТЕРАТУРА

Pavlov I, Hadjiev E, Alaikov T, Spassova S, Stoimenov A, Naumova E, Shivarov V, Ivanova M. Calreticulin Mutations in Bulgarian MPN Patients. *Pathol Oncol Res.* 2018 Jan;24(1):171-174.  
 Ivanova M, Shivarov V, Pavlov I, Lilakov K, Naumova E. Clinical Evaluation of a Novel Nine-Gene Panel for Ion Torrent PGM Sequencing of Myeloid Malignancies. *Mol Diagn Ther.* 2016 Feb;20(1):27-32.  
 Nangalia J, Griffin J, Green AR. Pathogenesis of Myeloproliferative Disorders. *Annu Rev Pathol.* 2016 May 23;11:101-26.

## Тежка азатиоприн-индуцирана миелосупресия при пациент с ювенилен идиопатичен артрит и наследствена ксантинурия

Велизар Шиваров<sup>1,2</sup>, Добромир Танев<sup>3</sup>, Първолета Петева<sup>3</sup>, Lynette Fairbanks<sup>4</sup>, Anthony Marinaki<sup>4</sup>, Милена Иванова<sup>5</sup> и Цветан Алайков<sup>1</sup>

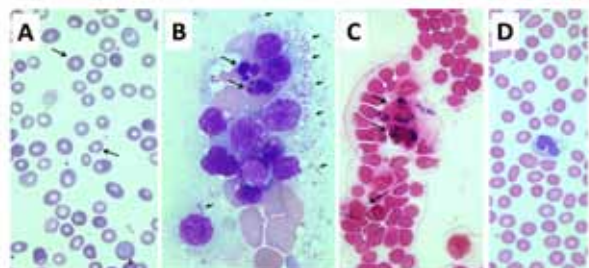
<sup>1</sup>Отделение по Клинична хематология, УМБАЛ „Софиямед“ – блок 2, ул. „Димитър Моллов“ 10, 1750 София; <sup>2</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Софиямед“; <sup>3</sup>Отделение по ревматология, УМБАЛ „Софиямед“; <sup>4</sup>Purine Research Laboratory, Viapath, Guy's and St Thomas', NHS Hospitals Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>5</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, МУ София, България

### ВЪВЕДЕНИЕ

Класически пример за клиничното приложение на фармакогенетиката е генотипизирането за варианти на тиопурин-5-метилтрансферазата (ТРМТ), свързани с миелосупресия при употреба на 6-меркаптопурин и азатиоприн (АЗА). Възможните причини за такава токсичност включват дефицити на поне още два други ензима от пуриновия метаболизъм – пурин нуклеозид фосфорилазата (PNP) и ксантин дехидрогеназата/оксидазата (XDH/XO). PNP дефицитът е свързан с рядък синдром на тежък комбиниран имунен дефицит, докато дефицитът на XDH/XO обикновено е с доброкачествено клинично, но може да доведе до формиране на ксантинови камъни при дехидратация. Известно е, че вродени мутации в два гена предизвикват XDH дефицит. Това са XDH генът (наследствена ксантинурия [HX] тип I) генът за сулфураза на молибденовия кофактор (MOCOS) (HX тип II). Тук описваме рядък случай на асоциация между ювенилен идиопатичен артрит (JIA) и HX тип II, довел до тежка АЗА-индуцирана миелосупресия с благоприятен клиничен резултат.

### ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

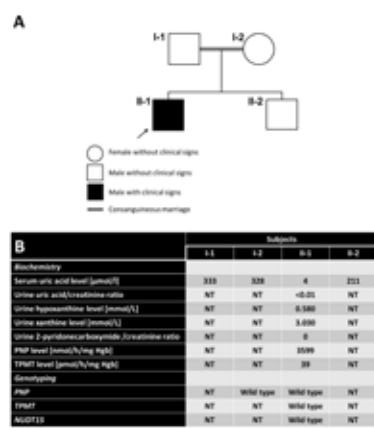
През м. 06. 2017 г. в нашето отделение постъпи 19 годишен мъж с оплаквания от тежка отпадналост, фебрилни епизоди в предходните 3 дни и нестербещ еритемо-папулозен обрив по предната гръдна стена. Той съобщи за провеждано лечение с АЗА 2 x 50 mg дневно през предходните 3 месеца поради обостряне на ЮИА. Пациентът беше с анамнеза за автоинфламаторни и инфекциозни епизоди (включително артрит, перикардит и перианален абсцес) от 3 годишна възраст, когато е била поставена диагноза ЮИА. Пациентът беше получил всички задължителни ваксинации без усложнения и имаше нормално физическо и психическо развитие. Родителите му бяха трети братовчеди. Лабораторните резултати бяха, както следва: Hgb 61 g/L; MCV 96.8 fL; WBC  $1.9 \times 10^9/L$ ; Plt  $312 \times 10^9/L$ ; ретикулоцити 2.3%; СУЕ 30 mm/h; CRP 12 mg/L; ASAT 43.8 U/L; LDH 618 U/L; общ билирубин 37.2  $\mu\text{mol/L}$ ; директен билирубин 9.2  $\mu\text{mol/L}$ ; серумно желязо 38  $\mu\text{mol/L}$ ; ЖСК 43.1  $\mu\text{mol/L}$ ; пикочна киселина 4  $\mu\text{mol/L}$



	June 2017		October 2017		Reference range	
	%	Count/ $\mu\text{l}$	%	Count/ $\mu\text{l}$	%	Count/ $\mu\text{l}$
Lymphocytes	29.4	764	26.4	1800		
CD3+	87.2	847	75	1350	64-83	1050-1980
CD3+CD4+	NT	NT	5	90	4-13	90-260
CD3+CD4+	30.3	232	38	884	34-58	530-1330
CD3+CD8+	42.4	124	33	594	22-33	440-770
CD4:CD8 index	0.71		1.2		0.9-3.6	
CD19+	11	84	25	450	6-13	110-350
CD3-CD14b56+	1.7	13	3	154	8-24	130-340
CD57+CD8+	NT	NT	1	18	3-13	44-356
CD57+CD8+	NT	NT	4	74	5-11	91-257
Oxidative stress test						
	%		%		%	
	NT		99.8		90-100	
	g/L		g/L		g/L	
IgM	0.95		1.85		0.4-2.3	
IgA	0.28		0.7		0.7-4.0	
IgG	9.32		8.7		7.0-14.0	

Фигура 1. Цитологични и имунологични изследвания към момента на диагнозата. (А) Периферна натриева с изразена анизопокилоцитоза и два типични базофилно пунктирани еритроцита (стрелките); (В) Костен мозък с мегалобластни промени с дискариоза на еритробластите (дълги стрелки), както и множество вътре- и извънклетъчни бластоспори на *S. albicans* (малки стрелки); (С) Костен мозък (оцветяване по Perls) с множество натоварени с желязо макрофаги (сидерофаги) (черни стрелки); (D) Периферна кръв три месеца след диагнозата с лека анизоцитоза и нормална лейкоцитна морфология; (Е) Обобщение на резултатите от имунологичните изследвания към диагнозата и три месеца след това.

L. Уринният анализ показа повишено ниво на уробилиногена, липса бактериурия и на кристалурия. Хемограмата показа изразена анизоцитоза и единични шизоцити и базофилно пунктирани еритроцити (Фигура 1А). Откриваха се единични еритробласти. Диференциалното броече показа Sg 46%; Ly 37%; Мо 7%; Ео 10%. Липсваха диспластични промени на лейкоцитите. Миелограмата показа лек до умерен хипоцелуларитет с еритробластна хиперплазия и мегалобластидизъм и умерена дисеритропоеза, както и множество сидерофаги (Фигура 1С). Откриваха се множество вътреклетъчни (фагоцитирани от макрофаги) и екстрацелуларни бластоспори на *S. albicans* (Фигура 1В). Имунологичното изследване показа абсолютна лимфопения с променен CD4:CD8 индекс (Фигура 1Е) и ниско серумно ниво на IgA от 0.28 g/L. Пациентът беше негативен за анти-HIV 1/2 антитела, анти-HCV антитела и HbSAg. ANA скринингът и изследването на RF също бяха негативни. Рентгенографията на гръдния кош и коремната ехография не показва патологични отклонения. Лечението с АЗА беше спряно незабавно. Беше прелята една единица ABO(D)-съвместима еритроцитна маса. Беше започнато лечение с триметоприм/сульфаметоксазол, флуконазол и ниска доза метилпреднизолон, което продължи до пълното отшумяване на симптомите. През м. 10. 2017 г. лейкоцитите и Hgb бяха се нормализирали до съответно  $4.6 \times 10^9/L$  и 135 g/L. Не се откриваха други отклонения освен ниво на пикочната киселина от 2  $\mu\text{mol/L}$ . Имунологичните

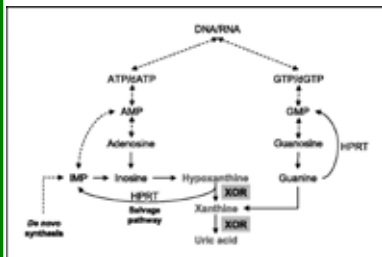


Фигура 2. Обобщение на генетичните и биохимичните изследвания на фамилията. (А) Родословно дърво на изследваната фамилия. (В) Обобщение на разширението на биохимични и генетични изследвания на пробанда. Останалите членове не са изследвани подробно поради нормалните нива на пикочна киселина. Съкращения: NT – не е изследвано.

изследвания показаха леко понижени брой НК клетки и ниво на IgA на долната граница на нормата (Фигура 1Е). Поради тежката миелосупресия, анамнезата за аутоимунно заболяване и изключително ниското ниво на пикочната киселина, както и близкото родство между родителите на пациента, подозирахме подлежащ PNP дефицит или HX, тъй като двете са аутозомно рецесивни заболявания (Фигура 2А). Бяха изключени PNP и ADA дефицити поради нормалните нива на двата ензима: ADA 55 nmol/h/mg Hgb (норма 40-100 nmol/h/mg Hgb) и PNP 3599 nmol/h/mg Hgb (норма 3000-7000 nmol/h/mg Hgb). Активността на ТРМТ в еритроцитите беше 39 pmol/h/mg Hgb (норма 26-50 pmol/h/mg Hgb) (Фигура 2В). Поради началната хемотрансузия пациентът беше допълнително генотипизиран за най-честите ТРМТ варианти ТРМТ\*2, \*3А, \*3С и NUDT15 р.Arg139Cys алелът, свързани с тиопуринова токсичност. Всички генотипи бяха див тип. Беше сквениран PNP генът без да се открият никакви мутации. Разширението уринни биохимични изследвания показа съотношение пикочна киселина/креатинин от <0.01 mmol/mmol (норма 0.35-0.45) с преференциална екскреция на хипоксантин (0.580 mmol/L) и ксантин (3.030 mmol/L) (Фигура 2В). Липсата на N1-метил-2-пиридон-5-карбоксаимид в урината предполагаше дефект на MOCOS гена (Тип II XDH/XO дефицит) (Фигура 2В). Окончателно приехме диагноза ЮИА, свързан с парциален IgA дефицит и HX.

### ОБСЪЖДАНЕ

Ключовият признак, довел до правилната диагноза в случая, беше хипоурикемията. Причините за хипоурикемията включват придобити и вродени нарушения, засягащи образуването на пикочна киселина и бъбречната екскреция. Придобитите причини включват нисък прием на



Фигура 3. Схематично представяне на пуриновия метаболизъм.

пурини и лечение с урикозурични лекарства, ксантиноксидазни инхибитори и расбурिकाза. Няколко метаболитни заболявания като синдром на Фанкони, болест на Уилсон, хипотиреоидизъм, както и малгенени заболявания (напр. мултиплен миелом) могат в редки случаи да доведат до хипоурикемия. Освен това вродените причини за хипоурикемия могат да се класифицират на заболявания с дефектна бъбречна реабсорбция на урати (фамилна бъбречна хипоурикемия) и състояние с ниска продукция на пикочна киселина о хипоурикозурия като PNP дефицит и HX.

HX е изключително рядко аутозомно рецесивно заболяване с описани по-малко от 200 случая в световен мащаб и се причинява от изключително ниска или липсваща активност на ензима XDH/XO. Тип I HX е резултат от липса на XDH/XO поради мутация на XDH гена, докато тип II HX е резултат от дефицит както на XDH/XO, така и на алдехид оксидазата (AO), поради мутации на MOCOS гена. Доколкото ни е известно има съобщения по-малко от 10 случая на тип II HX. Биохимичното разграничаване между двата типа HX може да се направи или чрез тест с прием на алупуринол или чрез изследване на специфични метаболити в урината, които се образуват от AO, като N1-метил-2-пиридон-5-карбоксаимид и N1-метил-4-пиридон-5-карбоксаимид. Някои пациенти с HX образуват ксантинови камъни в бъбреците и много рядко се наблюдава артроли миопатия поради натрупването му в меките тъкани. Нашият случай обаче показва, че HX може да се счита за фармакогенетичен дефект при пациенти на лечение с АЗА. Най-вероятният механизъм на АЗА-индуцираната миелосупресия при HX е вторичното инхибиране на ТРМТ от натрупаната тиоксантин. Намалването на дозата на АЗА при тези пациенти не понижава риска от токсичност, тъй като мутациите в XDH и MOCOS обикновено са свързани с пълна загуба на XDH активност. Затова тези пациенти не трябва да приемат тиопуринови лекарства.

Описаният случай предполага, че е препоръчително включването на HX като абсолютно противопоказание в кратката характеристика на АЗА. Допълнителен и лесен скрининг чрез изследване на нивото на пикочната киселина може да спомогне за откриването на такива случаи и да предотврати тежки животозастрашаващи нежелани реакции.

### ЛИТЕРАТУРА

Tanev D, Peteva P, Fairbanks L, Marinaki A, Ivanova M, Ailaikov T, Shivarov V. Beware of the Uric Acid: Severe Azathioprine Myelosuppression in a Patient With Juvenile Idiopathic Arthritis and Hereditary Xanthinuria. J Clin Rheumatol. 2018 Jun 18. [Epub ahead of print].  
Hronova K, Sima M, Svetlik S, et al. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Nov;7(6):821-35.  
Mraz M, Hurba O, Bartl J, et al. Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. Urolithiasis. 2015 Feb;43(1):61-7. doi: 10.1007/s00240-014-0734-4.

## БОЛЕСТ НА ERDHEIM-CHESTER – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ

В. Гръкланов<sup>1,3</sup>, Спасов Е<sup>1,3</sup>, Грудева-Попова Ж<sup>2,3</sup>, Сотирова К<sup>1,3</sup>, Попов В<sup>2,3</sup>, Диков Т<sup>4</sup>, Бочев П<sup>5</sup>  
<sup>1</sup> I-ва катедра по вътрешни болести - секция хематология МУ-Пловдив,  
<sup>2</sup> секция по клинична онкология МУ-Пловдив, <sup>3</sup> УМБАЛ „Св. Георги“ - гр.Пловдив  
<sup>4</sup> СБАЛХЗ - гр.София, <sup>5</sup> МУ- Варна

**Болезтта на Erdheim-Chester (БЕЧ)** е рядка форма на не-Лангерхансова хистиоцитоза описана за първи път от Jakob Erdheim и William Chester през 1930г.

### Етиология и епидемиология.

Болезтта е с неуточнена етиология. Засяга обикновено възрастни пациенти, между 5-та и 7-ма декада, еднакво мъжкия и женския пол.

### Патогенеза.

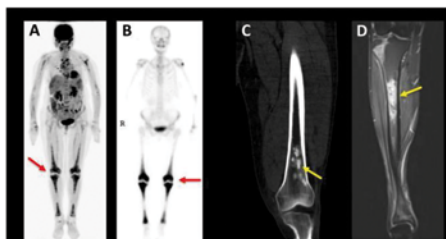
Все още с неизяснена напълно патогенеза. Доскоро се считаше за ненеопластичен възпалителен процес, но откриването на BRAFV600E мутацията в около 38 до 68% от случаите доказва онкогенно събитие при болестта.

### Клинична картина.

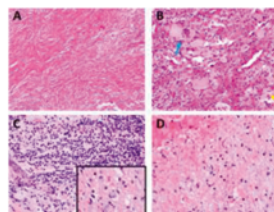
Болезтта засяга множество органи, като най-често се ангажират костите, централната нервна система, сърдечно-съдовата система, белите дробове, бъбреците (ретроперитонеум) и кожата. Най-честият клиничен симптом е костната болка.

### Диагноза.

С оглед рядкостта на заболяването, до момента са описани около 600 случая в световен мащаб, поставянето на навременна и точна диагноза е особено трудно. Биопсията с имунохистохимично изследване на взети материал както и PET-CT са задължителни за точното диагностициране на болестта. Кожните лезии се характеризират с инфилтрация от типични пенести хистиоцити с примесена или заобикаляща ги фиброза. Често се наблюдават гигантски клетки на Touton. При имунохистохимично изследване хистиоцитите при заболяването са положителни за CD68, CD163 и Фактор XIIIa, и отрицателни за CD1a и Langerin(CD207). Положителност за S100 се наблюдава рядко. Това я отличава от Лангерхансовата хистиоцитоза, при която клетките на Langerhans са положителни за CD1a, S100 и Langerin. В допълнение на хистологичните изследвания е и характерната образна находка от симетрична метафизарна и диафизарна остеохондроза на костите (фигура 1 и фигура 2).



Фигура 1.



Фигура 2.

### Лечение.

Към момента няма рандомизирани контролирани проучвания по отношение на терапевтичното поведение при болестта на Erdheim-Chester. Препоръчва се започване на терапия при всички пациенти, с рядко изключение на пациенти с асимптоматично заболяване. Понастоящем най-често използваната терапевтична опция включително и с най-голямо количество доказателства е лечението с интерферон-α (IFN-α) или пегилиран интерферон-α (PEG-IFN-α).

### Клиничен случай.

**От началото на 2017г.** неясно фебрилно състояние, болки по костите и поява на кожни лезии по скулите и дистално на долни крайници.

**Септември 2017г.** Проведена биопсия на кожна лезия от гръб и кожата около китката на ръката, данни за активен гранулом. Впоследствие ревизия на ХР в СБАЛХЗ гр. София 09.2017 г -1446/12/09/2017: Описана е дермално базирана пролиферация с хетерогенен състав, макрофаги с разностранна изразена цитоплазматична липидизация, хистиоцитни групи с гранулоподобна организация, без ядрена атипия, многоядрени форми с ground-glass цитоплазми и слабо маркирана емпериполеза, остеоласто-подобни гигантски клетки, ограничено присъствие на лимфоцити и еозинофилни левкоцити. Разрастнала колагенова фиброза. IXX CD 68+, CD 1a-, S 100-, CD 23-. Заключение: Съчетанието на морфологични и фенотипни находки съответства на профила на нелангерхансова хистиоцитоза, възможно по типа на БЕЧ.

**Октомври 2017г.** В гр. Касел е изпратен материала от кожна биопсия за допълнителни изследвания-гранулоподобни хистиоцитарни натрупвания, CD10+, което индиректно показва нелангерхансов хистиоцитен произход Cd117-, Cd1a-, Cd15-, Cd20-, Cd3-, CD138-. RT-PCR за BRAF, KRAS, NRAS (-) отрицателно.

**Декември 2017г.** PET-CT. Налице е изразен ретикуларен рисунък на бели дробове, без ясно обособена фиброза. Малка нодуларна лезия в долен лоб на десен бял дроб на фона на хиповентилаторни промени. Дребноогнищни субсолидни зони тип матово стъкло около интерлоба на ляв бял дроб. Уплътняване на мастната тъкан в лявата половина на мезентериума с формиране на множество нодули до 13мм като цялата зона е с дифузно повишена активност. Находката отговаря на мезентериален панколит (етапна форма на склерозиращ мезентерит). Билокуларна остеолитична лезия със склерозиращ вал в крилото на дясна илиачна кост, дребноогнищни склеротични промени с повишена активност в главите на двете раменни кости. Груба склеротична трансформация на диафизите на двете раменни кости и в рамките на медуларния канал с висока метаболитна активност. Дребноогнищни склеротични промени в проксимални части на клавикули дистален полюс на лява скапула и лумбални прешлени. Плаковидни задебеления на кожата аксиларно с повишена метаболитна активност.

### Лечение.

Започна се лечение с IFN-alpha2a 3x3 MIU s.c. седмично. Предстои преценка на отговора с PET-CT.

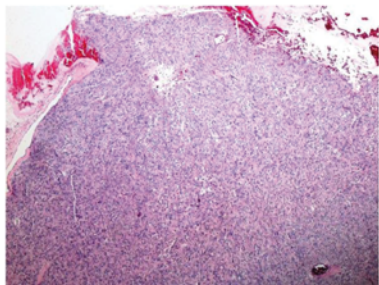
### Библиография:

1. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease Eli L. Diamond, Lorenzo Dagna, David M. Hyman, and al. Blood. 2014 Jul 24; 124(4): 483–492.
2. Chester W. Lipoidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat. 1930;279:561–602.
3. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700–2703. [PubMed]
4. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:72. [PMC free article] [PubMed]
5. Chertitt J, Paradis V, Dargere D, et al. Chester-Erdheim disease: a neoplastic disorder. Hum Pathol. 1999;30(9):1093–1096. [PubMed]

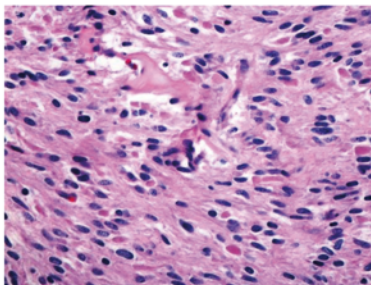
## СЛУЧАЙ НА ГИСТ И ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ RH+/+ С ЕДНОМОМЕНТЕН ДЕБЮТ ОСОБЕНОСТИ В ПРОТИЧАНЕТО, ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОГНОЗАТА

Авторски колектив: Е. Спасов<sup>1</sup>, В. Гръкланов<sup>1</sup>, Ж. Грудева-Попова<sup>1</sup>, М. Телкиева<sup>2</sup>, Н. Белев<sup>3</sup>  
1. УМБАЛ Св.Георги ЕАД; МУ – Пловдив; 2. КОЦ – Пловдив; МБАЛ – Еврехоспитал Пловдив

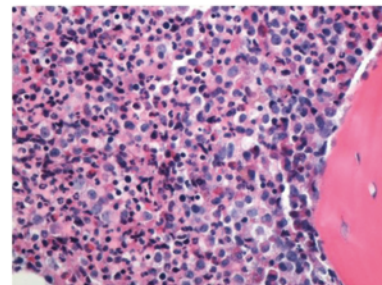
Гастроинтестиналните стромални тумори /ГИСТ/ са редки неоплазии на гастроинтестиналния тракт, засягащи най-често стомаха и проксималните отдели на тънкото черво. Останалите структури в корема, като оментум и ретроперитонеум също обичайно са възвлечени от тумора. Годишно в USA се диагностицират между 7 и 20 нови случая на 1 млн. популация предимно на средна възраст с леко предимство на женския пол. ГИСТ за първи път е описан от американците Голд и Стоут през 1941 год. при пациенти с трудноповлияващи се тумори на гладката мускулатура. Истински пробив настъпва през 1998 год., когато японския изследовател Хирола установява при повечето случаи диагностицирани с ГИСТ експресия на CD 117( c-Kit мутация), за разлика от лейомиосаркомите и другите вретеновидноклетъчни тумори на GI- тракт.



(H&E, LP x4) slide. Well-circumscribed mass showing solid growth of mesenchymal (spindle) cells, a feature of gastrointestinal stromal tumours.



(H&E, HP x40) slide. Cellular proliferation of bland spindle cells with pale eosinophilic fibrillar cytoplasm, increased nuclear size with hyperchromasia and some nuclear pleomorphism. A mitotic figure is seen in the upper corner. Extensive stromal hyalinisation is present.



(H&E, HP x40) slide. Cells of the myeloid lineage are markedly predominant and show all stages of maturation. Rare erythroid and lymphoid precursors seen. Findings consistent with chronic myeloid leukaemia.

Симптомите на ГИСТ са вариабилни и зависят от туморната локация и обем - от асимптомно протичане с леко гадене, абдоминално неразположение и повръщане, до прояви на обтурация и органа дисфункция от туморните лезии.

Диагнозата обичайно се поставя, след ендоскопско изследване, КТ или интраоперативна биопсия с имунохистохимично изследване позитивиращо CD 117( c-Kit), PDGFRA( platelet-derived growth factor receptor), DOG1.

Хроничната миелогенна левкемия/ХМЛ/ имат сходна патогенеза обусловена от сигнална индукция на патологичния клон от онкопротеини с тирозинкиназна активност. Разликата е в патологичния път от мутацията до сигналната индукция и таргетния рецептор в единия случай – BCR/ABL, а в другия c-Kit. За лечение и на двете болести се използват еднакви медикаменти наречени тирозинкиназни инхибитори/ТКИ/, които ихибират сигналната индукция по компетитивен път и стопират патологичния клон. Въвеждането им през 2001 год. Подобрено значително прогнозата при тези пациенти, като 10 годишната преживяемост достигна 70% за ХМЛ. За сравнение преди въвеждането им - 70% преживяемост се достигаше на 3 та година.

Много рядко - по литературни данни около 10-15 случая се наблюдава успоредно провеждане на сигналната индукция и по двата патологични пътя, което е вероятно в следствие от комплексна мутация. Това влошава прогнозата и води до терапевтични трудности и скъсена преживяемост.

Представяме жена на 45 год. с дебют на болеста през лятото на 2013 год, когато по повод консумативен и долнодиспептичен с-ми, с прояви на чревна непроходимост е приета по спешност в МБАЛ- Медлайн. Извършена е апендиктомия с парциални резекции на тънки черва, оментум, лиг. ректоутерина и биопсия от туморна метастаза в черен дроб. Първоначално хистологичната картина, като Диференциран лейомиосарком № 587-593 /д-р Чифчийска/. След ревизия в Хисто 2000 - № Б-16-4284 Хистологичната картина и ИХХ отговарят на GIST вретеновидноклетъчен вариант/ Д-р Е. Чонова/ НОЦ - София /Доц. Милев/ Хистология с ИХХ - ГИСТ.

През същия период с левкоцити до 72 G/л., Тр- 560 G/л., в ДКК ослевяване до миелобласт -5%, Базофили- 3%, Еозинофили- 9%, слезка на 2 см. под ребрена дъга. Диагностицирана е ХМЛ в хронична фаза с успореден дебют.

- Започната терапия с Glivec - 400 мг.дн. с добър ефект върху левкоцитния брой и общото състояние. На контролните КТ през 6 месеца в продължение на 2 години- без данни за прогресия, като персистерат трите дебютни лезии в черния дроб с непроменена големина при нормални ПКК и биохимия на серум.
- През 05.2016 год. с данни за първи рецидив на болеста. Извършено оперативно лечение- отстранена Ту маса с диаметър 20 см. от 3 ти сегмент на черния дроб, 2 литра хеморагичен асцит, парциална резекция на тънко черво и мезо, отстранен ляв яйчник и тръба. На всички от представените тъкани се откриват данни за инфилтрация от ГИСТ. До и по време на рецидива - без отклонения в ПКК и ДКК. Започната втора линия терапия с /INN – Sunitinib/ Сутент 50 мг.дн. На четвъртия месец от терапията болната разви медикаментознообусловен тежък хипотиреоидизъм – на субституираща терапия.
- През 12.2017 год. с РЕТ скенографски данни за втори абдоминален рецидив на болеста при левкоцити в периферна кръв - 19 G/л и олевена ДКК. На проведения молекулярен анализ № 19864/23.11.2017 г. U9;22/ M-BCR-ABL/p210/ (+), U9;22/ m-BCR-ABL/p190/ (-) Наличие на молекулярни еквиваленти на Филадельфийска хромозома - транскрипти /p210- b2a2 форма/.
- Извършена е трета оперативна интервенция с резекция на десен чернодробен дял с отстраняване на тумор - 15/20/10 см., тотална оментектомия, ту формации от диафрагмен купол, малък таз, перитонеум, десен яйчник и тръба. Всички от представените тъкани без жлъчния мехур с данни за инфилтрация от ГИСТ.
- През 04.2018 год. Започва лечение с Гливек 600 мг.дн. с добър ефект върху ПКК, но на проведен ПЕТ скенер 1 месец, след започване на терапия е с данни за множествени лезии по плоски кости и прогресия на нови чернодробни лезии до 5 см. в диаметър и множествени костни лезии с различна големина. Успоредно с лабораторни данни за чернодробна дисфункция и фебрилитет до 39 гр. Добавен е Медрол x 8 мг п.о. дн.с ефект върху биологичната активност и е осъществена лъчетерапия 26 Гр. на най-голямата костна лезия обхващаща лумбосакрален дял на гръбначен стълб.
- Взето е решение и започната терапия със Стиварга/INN-rigofafenib/ ТКИ одобрен през 2018 год като трета линия терапия при ГИСТ. На четвъртия ден от приема терапията е спряна поради данни за прогресия на костните лезии по ребра и влошена чернодробна лабораторна констелация. Извършена е нова КТ преценка за евентуално оперативно лечение, но такава не е възприето поради влошената чернодробна функция и висок риск. Спряна е активна терапия- остава на хепатопротектори и палиативни грижи.
- Достигната е 5 годишна преживяемост при пациентка дебютирала в Т3М3Н3 стадий на ГИСТ съпроводен с хронична фаза на ХМЛ. През периода са регистрирани 3 рецидива на ГИСТ третирани с комплексна оперативна, таргетна и лъчетерапия. В 2 периода от общо 3 години пациентката е била със свободна от рецидив преживяемост, с добро качество на живот и социална активност. ХМЛ през целия период е била без клинично-значими отклонения в клиничните и параклинични изяви без да се достига до молекулярен отговор. От случая е видно, че ГИСТ е определящ прогнозата при пациенти с успореден дебют на двете заболявания и представя висок риск от ранни и късни рецидиви.

### Библиография:

1. Pierotti MA, Tamborini E, Negri T et al. Targeted therapy in GIST: in silico modeling for prediction of resistance. Nat Rev Clin Oncol 2011;8:161–70. doi:10.1038/nrclinonc.2011.3 [PubMed]
2. Cohen MH, Johnson JR, Justice R et al. Approval summary: imatinib mesylate for one or three years in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors. Oncologist 2012;17:992–7. doi:10.1634/theoncologist.2012-0109 [PMC free article][PubMed]
3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008;26:620. doi:10.1200/JCO.2007.13.4403 [PubMed]
4. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:1097. doi:10.1016/S0140-6736(09)60500-6 [PMC free article] [PubMed]

## Клиничен случай на РОЕМС синдром при пациентка с JAK2 V617F позитивна миелопролиферативна неоплазия

Велизар Шиваров<sup>1,2</sup>, Цветан Алайков<sup>1</sup>, Светлана Ангелова<sup>3</sup>, Жулиета Христова<sup>4</sup> и Милена Иванова<sup>5</sup>

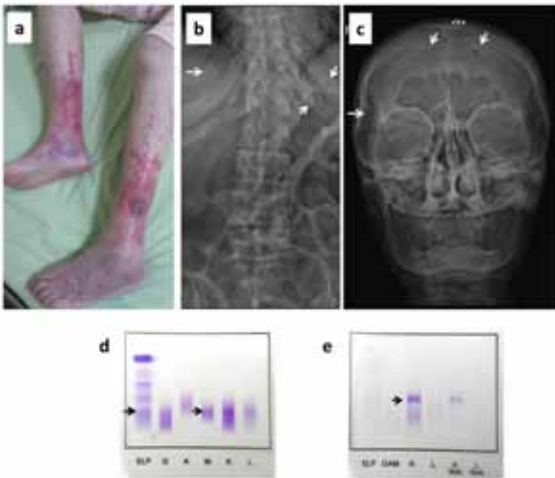
<sup>1</sup>Отделение по Клинична хематология, УМБАЛ „Софиямед“ – блок 2, ул. „Димитър Моллов“ 10, 1750 София; <sup>2</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Софиямед“; <sup>3</sup>Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София, България; <sup>4</sup>Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“, МУ София, България; <sup>5</sup>Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, МУ София, България

### ВЪВЕДЕНИЕ

Миелопролиферативните неоплазии (МПН), включващи заболяванията полицитемия вера (ПВ), есенциална тромбоцитемия (ЕТ) и първична миелофиброза (ПМФ), често са свързани със свърхактивиране на имунната система, което вероятно допринася за патогенезата на тези заболявания. Пример за промяна на имунната система при тези условия е наличието на моноклонална гамопатия при някои пациенти с МПН. Някои проучвания съобщават за откриване М компонент при около 14% от пациентите с ПВ и ЕТ, които освен това имат по-кратка обща преживяемост. Доколкото ни е известно липсват съобщения за асоциация на МПН с РОЕМС синдром след последните открития за молекулярната основа на МПН. РОЕМС синдромът е добре известен, но рядък паранеопластичен синдром, откриващ се при наличие на плазмноклетъчна дискразия, и първоначално се считаше, че се ограничават до наличието на полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонална гамопатия и кожни промени. Освен това РОЕМС синдромът често се свързва с еритроцитоза и/или тромбоцитоза, които го отличават от други полиневропатични синдроми. Тук описваме първия случай на асоциация на генетично верифицирана JAK2 V617F позитивна пост-полцитемична миелофиброза и РОЕМС синдром.

### ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

През м. 05. 2017 г. в нашето отделение беше хоспитализирана 79 годишна пациентка с оплаквания от новопоявил се несърбящ еритемо-макулозен обрив по двете подбедрици (Фигура 1). Пациентката отричаше предходеща експозиция на студено или прием на нови лекарства, както и признаци на остро инфекциозно заболяване. Физикалното изследване показва палпируема хепатомегалия и спленомегалия без данни за периферна лимфаденомегалия. Пълната кръвна картина и клинична биохимия показва, както следва: Hgb 113 g/L, Hct 0.37, MCV 99.6 fl, WBC 12.9 G/L, Plt 575 G/L, ESR 20 mm/h, фибриноген 5.03, креатинин 86 µmol/l, LDH 888 U/L, витамин B12 137 pmol/L (норма: 133-675), TSH 1.04 mU/ml (норма: 0.38-5.33). Хемограмата показва нормохромия и множество дикроцити без наличие на еритробласти. Рентгеново изследване на няколко области показва остеолитични лезии на черепа (Фигура 1), както и множество остеолитични лезии с добре формирани остеосклеротични ръбове по ребрата (Фигура 1).

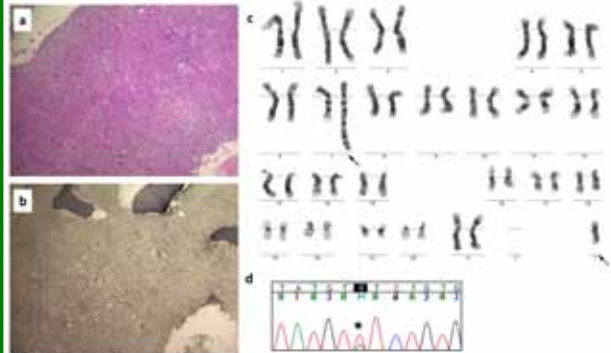


Фигура 1. Клинична картина на пациента: (а) Пурпура на двете подбедрици; (б) Рентгенографски находки. Белите стрелки показват типични лезии; (с) Рентгенография на черепа. Белите стрелки показват остеолитични лезии; (д) Имунофисация на серумни протеини. Стрелките показват позицията на IgM капла парапротеини; (е) Имунофисация на уринни протеини. Стрелката показва позицията на екскретиранияте капла леки вериги.

Пациентката съобщава за ПВ с давност от 27 години. В началото на 1990-те години тя е била лекувана с редовни флеботомии и ниски дози аспирин, а по-късно и с ниски дози бусулфан. През 2008 е имала единично тромбемболично събитие – спинален исхемичен инфаркт без съществена остатъчна отпадна симптоматика. През 2015 е била диагностицирана с сензорно-моторна полиневропатия с лека аксонална дегенерация и наличие на моноклонален М-протеин – подтип IgM карпа (серумен ниво 8.31 g/l) (Фигура 1). През 2015 г. е била диагностицирана и с хипотиреоидизъм и е било започнато лечение с L-тироксин, което продължаваше и по време на хоспитализацията в нашето отделение. През 2015 г. е била извършена и трепанобиопсия поради тромбоцитоза и е била установена изразена мегакариоцитна пролиферация с формиране на кластери (Фигура 2), както и миелофиброза степен 2 (Фигура 2) без наличие на лимфоидни или плазмоцитни инфилтрат. Към този момент е било извършено и цитогенетично изследване и е бил установен следният комплексен кариотип: 47,XX,der(7)t(1;7)(q11-12;q36),add(6)(p23),+mar [cp13] (Фигура 2). Тогава е била поставена диагноза моноклонална гамопатия с неизвестно значение (MGUS) при пациент с пост-ПВ миелофиброза. Ние потвърждаме наличието на хетерозиготна JAK2 V617F мутация с висок мутационен товар (Фигура 2). Пациентката беше негативна за JAK2 екзон 12, MPL екзон 10, CALR екзон 9, IDH1/2 екзон 4 и DNMT3A екзон 23 мутации.

Преобладаващата диагноза на пациентката в контекста на последните диагностични критерии за РОЕМС синдром. Тя отговаряше на двата задължителни критерии (наличие на полиневропатия и М-компонент), един друг голям критерий (наличие на остеолитични лезии с остеосклеротични ръбове) и два малки критерии (органомегалия и хипотиреоидизъм). Пурпурите не се съобщават като

рекуррентни кожни промени при РОЕМС синдром и ние не приехме пурпурата на нашата пациентка като признак за РОЕМС синдром. От друга страна ниските нива на витамин B12, както при нашата пациентка, се наблюдават често при пациенти с РОЕМС синдром. Пациентката отказа кожна биопсия и беше лекувана с ниски дози метилпреднизолон, пентоксифилин и цефтриаксон с пълно обратно развитие на обрива за една седмица. След изписването беше продължено лечението с хидрокортизон 500 mg и 20 mg метилпреднизолон дневно без допълнителни оплаквания в следващите 2 месеца.



Фигура 2. Патологични и генетични находки. (а) Костен мозък с изразена мегакариоцитна пролиферация с формиране на големи кластери без наличие на лимфоидни/плазмоцитни инфилтрати (HE, 10x). (б) Цветяване по Гомори с данни за ретикулинови влакна и фокална фиброза – степен MF2 (10x); (с) Кариотип на типична метафазна пластинка: 47,XX,der(7)t(1;7)(q11-12;q36),+mar; (д) Директно ДНК секвениране за наличие на JAK2 с.1849G>T (p.V617F) мутация.

### ОБСЪЖДАНЕ

Няколко групи дефинираха диагностичните критерии за РОЕМС синдрома в клинични условия. Повишените нива на VEGF се приемат за главен диагностичен критерий. За съжаление не можехме да ги изследваме при нашата пациентка, но очевидно при наличието на JAK2 V617F мутация VEGF нивата не могат да се използват като голям диагностичен критерий за РОЕМС синдром, тъй като те са силно повишени при МПН. В допълнение към диагностичните предизвикателства при РОЕМС синдрома, той често е свързан с еритроцитоза и тромбоцитоза. Интересна хипотеза за еволюцията на заболяването при нашата пациентка би била, че тромбоцитозата е резултат от развитието на плазмноклетъчна дискразия в условията на предшествваща ПВ. Медирано от РОЕМС синдрома влошаване е докладвано и при други редки заболявания. От друга страна е възможно също тромбоцитозата да е просто резултат от еволюцията на ПВ в миелофиброза. В подкрепа на тази хипотеза е наблюдението, че при РОЕМС синдромът досега не е наблюдавана нито костно-мозъчна фиброза, нито наличие на JAK2 V617F мутация. Друга уникална характеристика на нашия случай е наличието на IgM капла парапротеин, който е един от най-рядко откриваните подтипове М компонент при РОЕМС синдром. Известни са обаче няколко случая на асоциация на РОЕМС синдрома с Макроглобулинемия на Валденщрьом. Успяхме да открием само две съобщения на асоциация на РОЕМС синдром с негативни за Филадельфийска хромозома МПН. Един от тях е асоциация на РОЕМС синдром с ПВ със сравнително индолентен ход, а другият е случай на асоциация с ЕТ и кожна мастоцитоза с агресивен ход. И двата случая обаче са докладвани много преди откриването на каузалната роля на JAK2 V617F мутацията при МПН.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доколкото ни е известно това е първото съобщение на случай на асоциация на РОЕМС синдром с генетично верифицирана JAK2 V617F МПН. Случаят поставя диагностични трудности в контекста на настоящите диагностични критерии за РОЕМС синдром (Таблица 1). Той потвърждава, че двете заболявания не са взаимно изключващи се и оправдава молекулярното изследване за свързани с МПН мутации при пациенти с РОЕМС синдром, поне в случаите с еритроцитоза и тромбоцитоза.

### ЛИТЕРАТУРА

- Alaikov T, Angelova S, Hristova J, Ivanova M, Shivarov V. A case of very rare co-occurrence of POEMS syndrome and JAK2 V617F positive MPN. J Hematopathol (2018) 11: 23.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017 Aug;92(8):814-829.

Табл. 1. Диагностични критерии за РОЕМС синдром според Dispenzieri et al. (2017).

TABLE 1. Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome*	
Mandatory major criteria	1. Polyneuropathy (typically distal/symmetric)
	2. Monoclonal plasma cell/plasmacytic dyscrasia (almost always IgG)
Other major criteria	3. Castleman disease†
Minor criteria	4. Systemic bone disease
	5. Vascular endothelial growth factor elevation
	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
	7. Endocrinologic abnormalities (hypothyroidism, hypogonadism, or diabetes)
	8. Endothelial lesions (retinal, digital, acral, or skin)
	9. Skin changes (hyperkeratosis, hyperhidrosis, generalized hyperostosis, alopecia, acromioclavicular, swelling, white nail)
	10. Pustules
	11. Hematologic abnormalities
Other symptoms and signs	Chills, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/heart failure, thrombotic/embolic disease, diarrhea, low serum E2 values

POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes.  
 \*The diagnosis of POEMS syndrome is confirmed when both of the mandatory major criteria, one of the three other major criteria, and one of the six minor criteria are present.  
 †There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this table. This entity should be considered separately.  
 ‡Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet the minor criteria.  
 §Approximately 50% of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical MGUS or multiple myeloma.  
 ¶Acral and skin changes are distinctly present in this syndrome unless Castleman disease is present.

## Примерен алгоритъм за таргетна терапия при пациенти с хронична миелоидна левкемия, резистентни на първо поколение тирозин киназни инхибитори

Александър Й Линев 1,2, Христо Й Иванов 1,2, Вили К Стоянова 1,2

1. Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет Пловдив

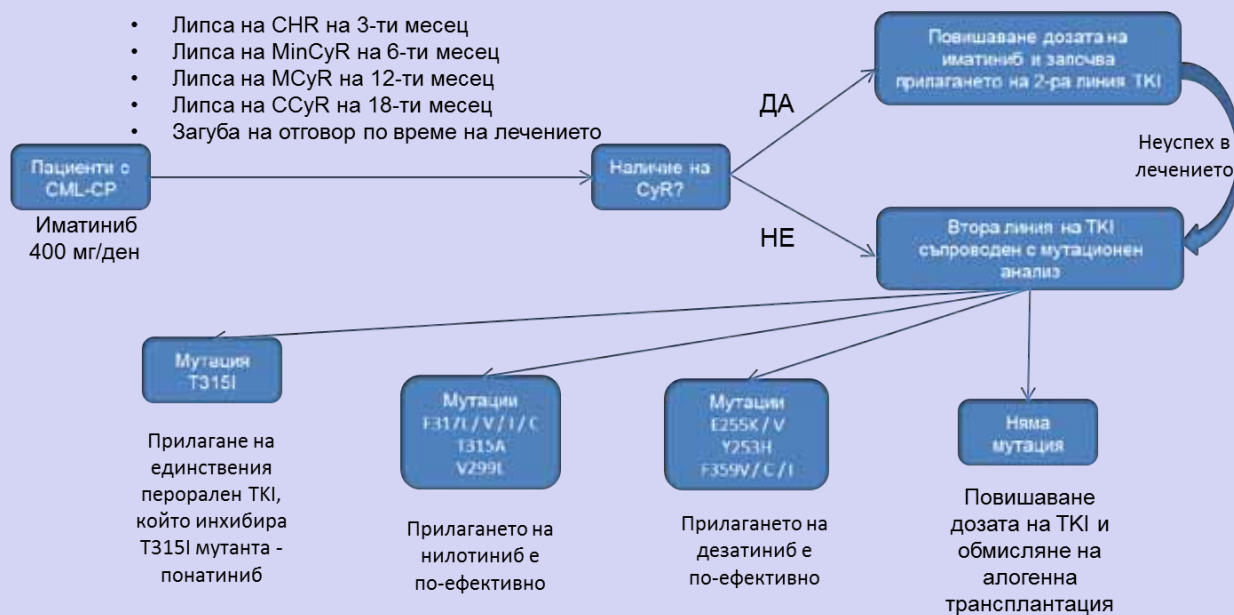
2. Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

### Въведение

Иматиниб революционизира възможностите за лечение на хронична миелоидна левкемия (CML). Въпреки това около 3-4% от пациентите в хронична фаза развиват резистентност към иматиниб и наличието на точкови мутации в BCR-ABL киназния домейн са една от главните причините за това (1).

Целта е създаване на алгоритъм/протокол за ранно откриване на прилежащите мутации, за да може да се осигури най-подходящата прицелна терапия. Откриването на наличните или появилите се в хода на лечението определени точкови мутации ще допринесе за прецизиране на терапията с определен TKI.

### Примерен алгоритъм за таргетна терапия



(CML-CP-хронична миелоидна левкемия в хронична фаза; CyR-цитогенетичен отговор; CHR- пълен хематологичен отговор; MinCyR-минимален цитогенетичен отговор; MСyR-главен цитогенетичен отговор; ССyR-пълен цитогенетичен отговор; TKI-тирозин киназен инхибитор)

### Дискусия

Прилагането на второ поколение тирозин киназни инхибитори (TKI) (дазатиниб и nilотиниб) е препорачително да бъде съпроводено със скрининг на мутации в BCR-ABL киназния домейн (ABL-KD)(2,3). Идентифицирането на прилежащите мутации при пациенти с хронична миелоидна левкемия, които показват липса или субоптимален отговор на TKI от първо поколение, може да им осигури най-подходящата таргетна терапия.

Този доклад е подкрепен от Медицински университет – Пловдив, Проект № НО-10/2016

### Литература

- Kimura S, Ando T, Kojima K. BCR-ABL Point Mutations and TKI Treatment in CML Patients. J Hematol Transfus 2(3) (2014). ISSN: 2333-6684
- Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011;118(5):1208-1215
- Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2012, 87: E125-E128. 10.1002/ajh.23338





## Рядка локализация на Калцифициращ епителиом на Малерб на дясното коляно



Елена Порязова<sup>1</sup>, Александър Иванов<sup>1</sup>, Атанас Белев<sup>2</sup>, Елена Геракова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Обща и клинична патология“, МУ-Пловдив

<sup>2</sup> УМБАЛ „Пълмед“ – Пловдив, Отделение по Ортопедия

<sup>3</sup> УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, Отделение по Клинична патология

### Въведение

Пиломатриксомът е доброкачествен тумор на кожата, описан за първи път при дете от Малерб и Шенанте през 1880 г., които дескриптивно го наименуват „калцифициращ епителиом“. Възниква от матриксните клетки в основата на космените фоликули. Среща се рядко, предимно при деца и младежи, с леко доминиране на женския пол. Обичайната му локализация е по главата и шията, по-рядко се среща по торса и горните крайници, а в едва 5% от случаите е по кожата на краката.

Видимо представлява бавно нарастващ добре отграничен единичен пътен възел с големина до 5 см., разположен дълбоко в дермата или в хиподермата, наддигащ непроменения епидермис. В случаи на по-повърхностно разположение или при добавена вторична възпалителна реакция кожата изглежда синя или червена.

### Цел

Целта на този доклад е да се разгледат клинични и патологични аспекти на пиломатриксом.

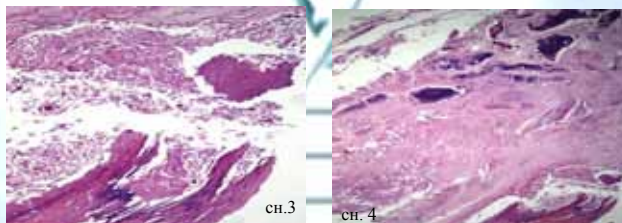
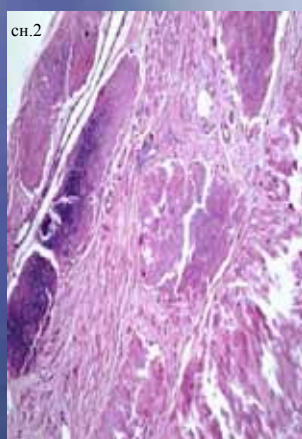
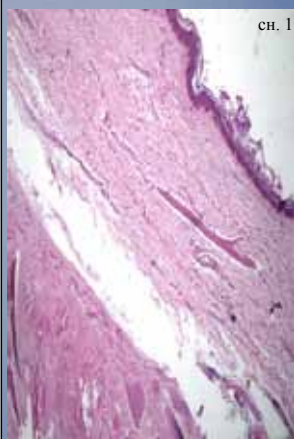
### Материал и методи

Представяме случай от ежедневната практика на 63 годишен мъж с туморно образуване в областта на дясното коляно, неболезнено, но затрудняващо движение-то. Рентгенографски и интраоперативно е установена белезникава туморна формация с големина на лешник.

### Резултати

Микроскопски е налице цялата гама от промени, съответни за пиломатриксом – отграничена лобулирана туморна формация в хиподермата (сн.1), съставена от ба-зофилни базалоидни клетки с периферна плоскоклетъчна компонента, които постепенно се превръщат в т.нар. „клетки-сенки“ – кератиноцити с пикнотични до лип-сващи ядра (сн.2). Централно в кистичните пространства е акумулиран кератинов детрит (сн.3). Налични са и калциеви депозити (сн.4). При калцифицираща епителиом на Малерб е установена мутация в гена CTNNB1, кодиращ β-catenin, отговорен за клетъчната диференциация и пролиферация.

В диференциално-диагностично отношение следва да се имат предвид някои базоцелуларни карциноми с матриксна диференциация, други базалоидни аднексиал-ни тумори (себацеен аденом), дермоидни или епидермоидни кисти. Малигният пиломатриксом (пиломатриксен карцином) се среща при възрастни, с по-големи размери е, недобре отграничен, с белези на клетъчен атипизъм и с масивни некрози (2,3).



### Заклучение

Пиломатриксомът е рядко срещан, бенигнен тумор, който освен в областта на главата и лицето, се среща и в подкожната тъкан на крайниците и биопсичното изследване е златен стандарт за поставяне на диагнозата и при тази туморна лезия.

### Библиография

1. **Huge Pilomatric Carcinoma on the Scalp: Case Report and Review of the Literature** - Mona Allafi, Zena Maasarjil, Wed Albardi1, Alaa Al Rashdi1 and Bassem K Alhallani2; 1 Department of General Surgery, King Fahad Hospital, Ministry of Health, Jeddah, KSA; 2 Department of Histopathology, King Fahad Hospital, Ministry of Health, Jeddah, KSA
2. **Pilomatric carcinoma in the thigh: A case report and review of literature** - Marwa A. Abd Elazeem1,2, Dina Adel Raddi1; 1Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Egypt; 2Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tabuk, Tabuk, Saudi Arabia
3. **Pilomatricoma – Study on 27 cases and review of literature** – Amina Zaman, Sarosh Majeed and Fakeha Rehman; Department of Pathology, Institute of Public Health and Post Graduate Medical Institute, Lahore
4. **Clinicopathological study of cutaneous adnexal tumors in a tertiary hospital of South India** - Shubha P Bhat1,\*, Kishan Prasad HL2, Vadisha Srinivas Bhat3, Jayaprakash Shetty K4
- 1,2Associate Professor, 4Professor, Dept. of Pathology, 3Professor, Dept. of ENT, KS Hedge Medical Academy, Nitte University, Mangalore
5. **Pilomatricoma located on the cruris: an uncommon localization** - Ismail Burak Atalay\*, Izzet Korkmaz, and Safak Gungor; Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara, Turkey



## ЕСТЕЗИОНЕВРОБЛАСТОМ С ЧЕРНОДРОБНА МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ



Райчева Г<sup>1, 2</sup>, Попов В<sup>1, 3</sup>, Калинов Ж<sup>2</sup>, Вълчева М<sup>2</sup>

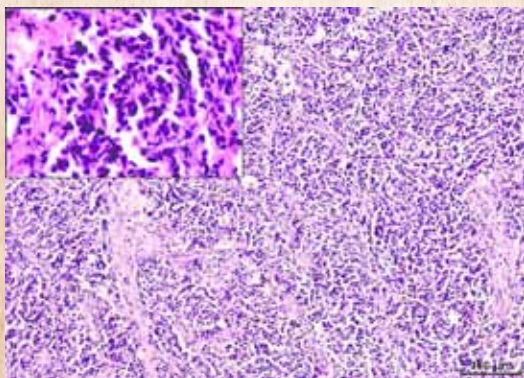
<sup>1</sup>Катедра по Клинична Онкология - МУ, МФ, Пловдив,

<sup>2</sup>Клиника по Медицинска онкология - УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

<sup>3</sup>Клиника по Лъчелечение - УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

**ВЪВЕДЕНИЕ:** Естезионевробластома или олфакторен невробластом е много рядък злокачествен тумор на невроепитела. Среща се предимно във възрастта 11-20 години или 51- 60 години, засяга по-често мъже. Характеризира се с бавен, но интензивен растеж, чести рецидиви, рядко дава далечни метастази. Поради раритета на патологията липсва консенсус за лечение и се налага интердисциплинарен подход.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ:



Касае се за бяла жена на 30 години. През 2016 год. по повод на ринорея и главоболие е направен ЯМР на главен мозък - данни за туморна формация в носна кухина. След биопсия се верифицира хистологично нискодиференциран естезионевробластом. Проведено оперативно лечение (09.16 г.) с последващо лъчелечение в областта на засегнатите структури (носна кухина, ляв максиларен синус, етмоидални клетки, сфеноидален синус и фронтален синус) до ООД 60 Гр.

На пореден контролен ЯМР от 11.17 г. се описва рецидивна формация в областта на носната преграда дорзално. След ексцизия е насочена за лъчелечение до толеранс на тъканите. За остатъчната формация на първичния тумор е реализирана стереотактична роботизирана радиохирургия с Кибернож.



На КТ през май месец 2018 г. се доказват множествени чернодробни метастази. Извършена е ТАБ и лезиите се верифицират като свързани с основното заболяване. Преценена от ОКОК за започване на системно ПХТ лечение по протокол Cisplatin/ Etoposide (4-6 курса), предстоят рестадиращи изследвания с ПЕТ-КТ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Алгоритъмът на терапевтичното поведение при естезионевробластома се базира на ретроспективни проучвания като липсва съвременен терапевтичен стандарт. С доказана ефективност са радикалната оперативна интервенция с последваща дефинитивна лъчетерапия. Системната химиотерапия има роля в случаите, когато туморът се разпространява извън носна кухина и дава далечни метастази. Платина- базираните режими са средство на избор като първа линия на лечение, особено при вискодиференцираните тумори.



Катедра по медицинска генетика, Медицински Университет София

УНИВЕРСИТЕТСКА  
МЕБАЛ "Св. Иван Рилски"

## СЛУЧАЙ НА ФИЛАДЕЛФИЯ-ПОЗИТИВЕН ПАЦИЕНТ С ХИПЕРДИПЛОИДЕН КАРИОТИП

Николова Д.<sup>1,2</sup>, Дамянова В.<sup>1,2</sup>, Хрисчев В.<sup>2</sup>, Маркова М.<sup>2</sup>, Асенова А.<sup>3</sup>,  
Митев Л.<sup>3</sup>, Радинов А.<sup>2</sup>, Тончева Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Катедра по медицинска генетика, Медицински Факултет, Медицински Университет София;

<sup>2</sup> – Клиника по хематология, Университетска болница "Св.И.Рилски" София;

<sup>3</sup> – Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА, София

### 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е един от най-честите хематологични типове рак и съставлява 15-20% от всички случаи на левкемия. Честотата на ХМЛ е приблизително 1.6/100,000. Цитогенетичният маркер за ХМЛ е наличието на Филадельфийска хромозома (Ph) в повече от 95% от пациентите. Това е реципрочна транслокация между дългите рамена на хромозоми 9 и 22. Транслокацията включва преместване на ABL1 гена върху хромозома 9 към breakpoint cluster region, BCR, върху хромозома 22, което води до възникване на фузионен ген BCR/ABL. Фузионният ген BCR/ABL синтезира тирозин-киназа с абнормална активност, която играе важна роля в развитието на ХМЛ.

Ние докладваме случай на 83 годишна жена с инициали Р.М, която е насочена за цитогенетичен и молекулярно-генетичен анализ със суспекция за Ph(+).

### 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

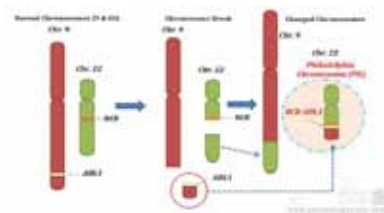
Картиотипният анализ е направен след 24-часово култивиране на костен мозък. Хромозомите са получени и оцветени по G-оцветителна техника. Отделно е използвана 4 ml венозна кръв за количествена полимеразна верижна (Real-time PCR) реакция за детекция на броя копия на BCR-ABL фузионен ген.

Количественият BCR/ABL тест е извършен с платформата GeneXpert (Cepheid). РНК се изолира, конвертира се в кДНК, като BCR/ABL и ABL кДНК копията се отчитат количествено по време на PCR амплификацията в реално време. Аналитичната чувствителност на теста е 0.01% BCR/ABL:ABL.

### 3. РЕЗУЛТАТИ

**Цитогенетичен анализ:** Резултатът от цитогенетичния анализ показва наличие на основен патогенен Ph (+) клон, както и допълнителен хипердиплоиден Ph(+) клон: 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[3]/ 49,XX,t(9;22)(q34;q11),+8,+10,+12[9].

**Молекулярно-генетичен анализ:** Количествената полимеразна верижна реакция в реално време (RT-PCR) показва наличие на BCR/ABL транскрипт на ниво от 120% IS.



Фиг.1 Формиране на Филадельфийска хромозома.

Фиг.2  
Картиотип на пациентката, който показва хипердиплоидност на хромозоми 8, 10 и 12.

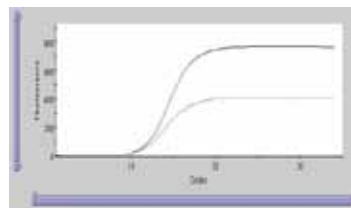


Assay	Assay Version	Assay Type
Quantitative, Real-time	1	RNA Diagnosis

Test Result: **BCR-ABL has been detected at a level of 120% IS**

Analyte Name	CI	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result	Target Delta Ct
BCR-ABL	82.2	102	POS	PASS	6.2
ABL	82.2	102	POS	PASS	

Фиг.3 Резултатът от системата GeneXpert показва пациент с положителна детекционна стойност на BCR-ABL фузионния ген.



Фиг.4  
GeneXpert резултат на пациентката, който показва позитивна крива на амплификация на гените ABL (вътрешна контрола) и BCR-ABL.

### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексните цитогенетични преустройства играят важна роля за прогностичната оценка на ХМЛ. Освен Филадельфийската хромозома, с ХМЛ могат да се асоциират и други хромозомни аберации. 5-10% от тези случаи показват сложни транслокации, включващи друга хромозома към Ph хромозома. Има само един описан случай в литературата на Ph(+) пациент, който има общо 51 хромозоми, с тризомия 6, 10, 13, 19. Нашият случай е също Ph(+) с допълнителен хипердиплоиден картиотип, с тризомия 8, 10, 12.

Наличието на хипердиплоиден картиотип се счита за лош прогностичен белег. Понастоящем пациентката е на таргетна терапия с Tasigna (Nilotinib) и ще бъде проследена във времето. Нейният случай подчертава значимостта на цитогенетичните преустройства за прогнозата на ХМЛ.

e-mail: за контакти: dmb@abv.bg