

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ НА Д-Р АТАНАС РАДИНОВ РАДИНОВ, ДМ В СПЕЦИАЛИЗИРАНИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ

1. Markova R., S. Marinova, B. Petrunov, J. Cvetanov, P. Nenkov, A. Radinov, L. Tchordadjiiska, D. Konstantinova. Stimulating effect of an oral polybacterial immunomodulator on the proliferative activity of guinea pig lymphocytes. *International Journal of Immunopharmacology* 1997 Apr;19(4):205-14. doi: 10.1016/s0192-0561(97)00023-4.

Abstract—A preparation for the prophylaxis and treatment of inflammations of oral mucosa and parodont *Dentavax* (D) was investigated in guinea pigs. Animals were given orally D for 5 consecutive days and a month later the procedure was repeated. On day 3, 10, 21, and 28 after immunization and reimmunization lymphoproliferative responses to PHA, rIL-2, LPS and D were measured by the radiometric blast transformation assay in peripheral blood, spleen, mesenteric lymph nodes (MLN) and Peyer's patches (PP). The percentage of cells entering S and G2/M-phases of cell cycle was assessed by the flow cytometric DNA analysis. A correlation in proliferative activity of cells after *in vitro* stimulation with PHA and LPS has been established by both methods. Peak values of lymphocyte stimulation were found on day 10, especially after the second administration of D in all organs tested, mainly in MLNs and spleen. Electron-microscopic studies demonstrated an extensive development of the endoplasmic reticulum in plasmatic cells from spleen, PPs, mesenteric, bronchial and inguinal lymph nodes. The results obtained may be considered a proof of the immunostimulating effect of *Dentavax*. © 1997 International Society for Immunopharmacology.

2. Raynov J., R. Stanchev, A. Radinov, T. Kancheva. Anticipatory emesis in cancer patients, treated with high - and moderately emetogenic chemotherapy, *Archive of Oncology*, 1999, 7(4), pp. 145–148

ABSTRACT

Background: The aim of this paper was to investigate frequency of the anticipatory nausea and vomiting (ANV) in cancer patients, treated with high emetogenic (HECHT) and moderately emetogenic (MECHT) chemotherapy, the factors influencing it and to assess the results of the treatment with a benzodiazepin Diazepam.

Material and methods: Eighty-eight (48.9%) patients received HECHT and 92 (51.5%) MECHT. The antiemetic therapy (AET) included metoclopramide (MCL) and combination with corticosteroids (CS) and diazepam - MCL "cocktail", ondansetron (OND), granisetron (GRA), tropisetron (TRO) as monotherapy or combination with CS and also AET "variant". ANV was evaluated from the medical history and the patient diary. The treatment of the ANV was performed with diazepam tabl. 5 mg (bid) in 3 consecutive days before each course of chemotherapy.

Results: ANV was observed in 15 (17.0%) patients with HECHT: 11 (73.3%) males and 4 (26.7%) females. ANV was established in 14 (15.2%) patients with MECHT: 3 (21.4%) males and 11 (78.6%) females. ANV increased significantly in patients from the HECHT group, treated with MCL and MCL "cocktail" till 26.6% - $p < 0.001$. This difference was not significant in the setrons group - 6.5% ($p > 0.05$) and in the AET "variant" group - 3.7% ($p > 0.10$). ANV significantly increased in the MECHT group: in patients treated with MCL±CS - 13.5% ($p < 0.001$) and OND±CS - 18.2% ($p < 0.01$). Patients, who obtained positive response with diazepam, were 46.7% in the HECHT vs 42.9% in MECHT group. We did not establish significant influence of chemotherapy, age and gender over the ANV.

Conclusion: The principal factor influencing ANV was the control of the acute phase in the last course of chemotherapy. Diazepam used as the single agent does not cure the ANV. It is necessary to create a complex management methods for ANV.

3. Raynov J., R. Stanchev, A. Radinov, T. Popova, I. Damjanov. Efficacy of different doses of ondansetron in cancer patients treated with cisplatin-containing chemotherapy. *Archive of Oncology*, 1999, 7(4), pp. 149–151

ABSTRACT

Background: The aim was to compare the efficacy of different doses of ondansetron (OND) for prevention of cisplatin-induced acute emesis.

Material and methods: A total of 35 untreated cancer patients entered this study. For the control of acute emesis, all 35 patients received two different daily doses of OND during two consecutive chemotherapy courses: 24 mg/d during the first, and 8 mg/d during second course.

Results: Patients were classified as responders and non-responders. Responders were patients with overall response (OR) for vomiting and nausea. Non-responders were patients with minor response + failure for the vomiting and moderate + severe nausea. There was no significant difference in the OR, where 82.9% had OR with OND 24 mg/d and 68.6% with OND 8 mg/d ($p>0.10$).

Concerning the control of acute vomiting, non-responders were 17.1% in the group treated with OND 24 mg/d and 31.4% with OND 8 mg/d. The same results were obtained in the control of acute nausea. OR have been achieved in 85.7% from the first group and in 74.3% from the second group ($p>0.10$). Concerning the control of acute nausea, non-responders were 14.3% in the group treated with OND 24 mg/d and 25.7% with OND 8 mg/d. There was significant difference between responders and non-responders concerning the vomiting and nausea. There were not significant differences between non-responders for both groups. "Rescue" therapy with metoclopramide was used only in one patient, treated with OND 8 mg/d.

Conclusion: Our results confirm the opinion about the lack of general consent concerning the most effective dose OND in control of acute emesis.

4. Fenaux P., V. Santini, MAA Spiriti, A. Giagounidis, R. Schlag, A. Radinoff, L. Gercheva-Kyuchukova, A. Anagnostopoulos, EN Oliva, A. Symeonidis, MH Berger, KS Götze, A. Potamianou, H. Haralampiev, R. Wapenaar, I. Milionis, U. Platzbecker. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2648-2658. doi: 10.1038/s41375-018-0118-9. Epub 2018 Mar 30. PMID:29895954; PMCID: PMC6286328.

Abstract

Erythropoiesis-stimulating agents are first choice for treating anemia in low-risk MDS. This double-blind, placebo-controlled study assessed the efficacy and safety of epoetin- α in IPSS low- or intermediate-1 risk (i.e., low-risk) MDS patients with Hb $\leq$ 10.0 g/dL, with no or moderate RBC transfusion dependence ($\leq$ 4 RBC units/8 weeks). Patients were randomized, 2:1, to receive epoetin- α 450 IU/kg/week or placebo for 24 weeks, followed by treatment extension in responders. The primary endpoint was erythroid response (ER) through Week 24. Dose adjustments were driven by weekly Hb-levels and included increases, and dose reductions/discontinuation if Hb $>$ 12 g/dL. An independent Response Review Committee (RRC) blindly reviewed all responses, applying IWG-2006 criteria but also considering dose adjustments, drug interruptions and longer periods of observation.

A total of 130 patients were randomized (85 to epoetin- α and 45 to placebo). The ER by IWG-2006 criteria was 31.8% for epoetin- α vs 4.4% for placebo ($p < 0.001$); after RRC review, the ER was 45.9 vs 4.4% ($p < 0.001$), respectively. Epoetin- α reduced RBC transfusions and increased the time-to-first-transfusion compared with placebo.

Thus, epoetin- α significantly improved anemia outcomes in low-risk MDS. IWG-2006 criteria for ER may require amendments to better apply to clinical studies.

5. Popova TN, A. Radinov, K. Stavrov, I. Temelkova, I. Terziev, I. Lozev, D. Lukanova, H. Mangarov, U. Wollina, G. Tchernev. Primary Cutaneous CD30+/ALK- ALCL with Transition into sALCL: Favourable Response after Systemic Administration with Brentuximab Vedotin! Unique Presentation in a Bulgarian Patient! Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences 2018 Jul 12;6(7):1275-1277. doi: 10.3889/oamjms.2018.289.

Abstract

BACKGROUND: Modern drugs could sometimes be a good solution even to problematic patients. The cutaneous and systemic forms of the CD30 positive anaplastic large T-cell lymphoma could often be described as a suitable target for therapy with Brentuximab vedotin.

CASE REPORT: We present the first case of a Bulgarian patient with a histologically confirmed primary cutaneous T-cell CD30+/ALK- large anaplastic cell lymphoma-cALCL (therapeutically resistant to therapy with Methotrexate, radiation therapy and systemic corticosteroid therapy) who was successfully treated with Brentuximab vedotin. In several years, the patient has developed a comparatively fast skin progression as well as an initial systemic one which impacts inguinal and mediastinal nodes. After the implementation of 4 therapy cycles with Brentuximab vedotin, complete regression of the described by previous hospitalisations lymph nodes as well as 80% reduction of the cutaneous and subcutaneous located tumour formations were observed.

CONCLUSION: The therapy of CD30+/ALK- anaplastic large T-cell lymphoma is a significant challenge for oncologists and dermatologists because it requires maximally efficient and minimally traumatic treatment in parallel. Therapy with Brentuximab is a new direction which shows extremely good clinical results and can be applied to the cutaneous as well as to the systemic form of anaplastic large-cell CD30 positive lymphoma. The key element by treatment with Brentuximab is suppression of the CD30- expression which, in turn, could be the cause of relapses. On that ground, patients with these lymphomas should be strictly monitored.

6. Temelkova I., K. Stavrov, I. Yungareva, U. Wollina, H. Mangarov, A. Radinoff, TN Popova, G. Tchernev. Nevus Blue as a Sporadic Finding in a Patient with a Blue Toe? Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2018 May 15;6(5):855-858. doi: 10.3889/oamjms.2018.228. PMID: 29875860; PMCID: PMC5985889.

Abstract

BACKGROUND: Blue nevus is an interesting finding, which aetiology and risk of locoregional and distant metastasis have not yet been fully clarified. It may be inherited or acquired, with sporadic cases usually presented as solitary lesions. It is often localised in the area of the head and less often on the arms, legs or trunk. Blue nevi are formations with relatively low but still possible potential for switching to melanoma.

CASE REPORT: The patient we described was hospitalised for pronounced cyanosis of the small toe of the right foot, accompanied by painful symptoms at rest and pain symptoms for a few weeks. Using inpatient paraclinical and instrumental tests, the patient was diagnosed with cholesterol microembolism. During the dermatological examination, blue nevus on the contralaterally localised limb was also diagnosed as a sporadic finding. According to the patient's medical history, the finding had existed for many years, but in the last few months, the patient has observed growth and progression in the peripheral zone of the nevus without any additional clinical symptoms.

CONCLUSION: Due to the risk of progression to melanoma, the lesion was removed by radical excision, and the defect was closed by tissue advancement flap.

7. Gisslinger H., V. Buxhofer-Ausch, J. Hodisch, A. Radinoff, et al. A phase III randomized, multicentre, double blind, active controlled trial to compare the efficacy and safety of two different anagrelide formulations in patients with essential thrombocythaemia - the TEAM-ET 2.0 trial. *British Journal of Haematology* 2019 May;185(4):691-700. doi: 10.1111/bjh.15824. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30919941

Summary

Anagrelide is an established treatment option for essential thrombocythaemia (ET). A prolonged release formulation was developed with the aim of reducing dosing frequency and improving tolerability, without diminishing efficacy. This multicentre, randomized, double blind, active-controlled, non-inferiority trial investigated the efficacy, safety and tolerability of anagrelide prolonged release (A-PR) over a reference product in high-risk ET patients, either anagrelide-naïve or -experienced. In a 6 to 12-week titration period the individual dose for the consecutive 4-week maintenance period was identified. The primary endpoint was the mean platelet count during the maintenance period (3 consecutive measurements, day 0, 14, 28). Of 112 included patients 106 were randomized. The mean screening platelet counts were $822 \times 10^9/l$ (95% confidence interval (CI) $707-936 \times 10^9/l$) and $797 \times 10^9/l$ (95% CI $708-883 \times 10^9/l$) for A-PR and the reference product, respectively. Both treatments effectively reduced platelet counts, to mean $281 \times 10^9/l$ for A-PR (95% CI $254-311$) and $305 \times 10^9/l$ (95% CI $276-337$) for the reference product ($P < 0.0001$, for non-inferiority). Safety and tolerability were comparable between both drugs. The novel prolonged-release formulation was equally effective and well tolerated compared to the reference product. A-PR provides a more convenient dosing schedule and will offer an alternative to licensed immediate-release anagrelide formulations.

Keywords: anagrelide, essential thrombocythaemia, pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety.

8. Nikolova D., V. Damyanova, V. Hrishev, M. Markova, L. Mitev, A. Asenova, A. Radinov, D. Toncheva D. Philadelphia-positive case negative for JAK2 V617F mutation with hyperdiploid karyotype: A case report. *Molecular and Clinical Oncology* 2019 Dec;11(6):607-611. doi: 10.3892/mco.2019.1933. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31693726; PMCID: PMC6826267.

Abstract. Chronic myeloid leukemia (CML) is one of the most common hematological malignancies and accounts for 15-20% of all leukemia cases. The cytogenetic marker of CML is the presence of Philadelphia chromosome (Ph) in >95% of patients. The current case reports a 83-year old woman who was directed to the genetic laboratory for a cytogenetic and molecular-genetic analysis suspected to be Ph positive [(+)]. Karyotype analysis of a bone marrow sample revealed a hyperdiploid karyotype in a part of Ph (+) cells with additional chromosomes 8, 10 and 12. Restriction analysis for V617F JAK2 mutation was negative, while the quantitative RT-qPCR assay indicated BCR-ABL/ABL transcript at the level of 120% International Scale (IS). Generally cytogenetic complexities are important in the prognostic evaluation of CML. Besides the Ph chromosome, a variety of chromosomal aberrations may be associated with CML. A total of 5-10% of these cases show complex translocations involving another chromosome. The current case is Ph(+) demonstrating an additional hyperdiploid karyotype clone with three additional autosomes (8, 10 and 12). This case highlights the significance of cytogenetic abnormalities on the prognosis of CML.

9. Nikolova D., A. Yordanov, V. Damyanova, A. Radinov, D. Toncheva. Janus Kinase V617F Mutation Detection in Patients with Myelofibrosis. *Balkan Journal of Medical Genetics* 2019 Aug 28;22(1):57-60. doi: 10.2478/bjmg-2019-0007. PMID: 31523621; PMCID: PMC6714340.

ABSTRACT

Myelofibrosis (MF) is characterized by a presence of an extra fibrous tissue in the bone marrow and additional hematopoiesis. The somatic mutation in the Janus kinase 2 (*JAK2*) gene (V617F) occurs gradually and is detected in about 50.0% of myelofibrosis or essential thrombo-cytopenia (ET) patients. Our aim was to determine the genotype status according to the carriers of the V617F mutation in patients with MF at the Hematology Ward of the University Hospital "Ivan Rilski" in Sofia, Bulgaria. DNA samples were isolated from venous blood of patients with various hematological disorders. DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and subsequent restriction analysis was performed using a *BsaXI* restriction enzyme. The genotype status was determined on 2.0% agarose gel. We analyzed 38 patients initially suspected of carrying MF or osteomyelofibrosis (OMF). After trepanobiopsy, 20 out of 38 patients were confirmed as myelofibrotic (52.6%), 5/38 (13.2%) were diagnosed as ET, 1/38 (2.6%) was diagnosed as myeloproliferative neoplasm (MPN), 6/38 (15.8%) had polycythemia vera (PV). In six patients, the presence of disease was rejected. Patients with MF were divided into three groups according to the *JAK2* V617F genotype status: homozygous for the mutation (3/20 or 15.0%), heterozygous (9/20 or 45.0%) and homozygous for the wild type allele (8/20 or 40.0%). The triggering factor of MF is still unknown. It was considered that this factor could have a genetic nature. Mutations in three genes were mainly accepted as an actual predisposing events to this disease: point mutations leading to amino acid substitutions in *JAK2* (V617F) and in *MPL* (W515L, W515K), as well as inser-

tion or deletion in *CALR*. We have proven that carriers of the V617F mutation prevailed in the group of patients with MF (altogether 12 patients or 60.0%). Previous studies also showed that *JAK2* V617F is present in more than half of MF patients within their blood-forming cells. Therefore, the risk of evolution to MF could be associated with V617F-mutant allele burden in patients with MPN.

Keywords: *JAK2* (Janus kinase 2) V617F mutation; Myelofibrosis (MF); Myeloproliferative neoplasms (MPN).

INTRODUCTION

The existence of extramedullary hematopoiesis, over-stimulated fibroblasts in abnormal microenvironment, fibrous tissue deposits in the bone marrow, dysregulation of the normal production of blood cells, low count of platelets and subsequently, the onset of anemia, are events typical for myelofibrosis (MF). Myelofibrosis could be Philadelphia chromosome positive or negative, primary or resulting as a consequence to initially diagnosed polycythemia vera (PV) or essential thrombocytopenia (ET) [1]. According to the diagnostic criteria of the World Health Organization (WHO), the V617F mutation on the Janus kinase 2 (*JAK2*) gene is listed among the major criteria for primary MF (PMF), ET and PV [1]. Mutations on three genes are associated with PMF: V617F (*JAK2*), ins/del (*CALR*), W515L/W515K (*MPL*) [2]. Different researchers have investigated the frequency of those genetic mutations in patients with ET, PMF and PV [3-8].

Janus kinase 2 exon 14 mutation in *JAK2* is the most frequent mutation in myeloproliferative neoplasms (MPN), present in the majority of PV and ET/PMF patients (96.0

10. Grosicki S., M. Simonova, I. Spicka, L. Pour, I. Kriachok, M. Gavriatopoulou, H. Pylypenko, HW Auner, X. Leleu, V. Doronin, G. Usenko, NJ Bahlis, R. Hajek, R. Benjamin, TK Dolai, DK Sinha, CP Venner, M. Garg, M. Gironella, A. Jurczynszyn, P. Robak, M. Galli, C. Wallington-Beddoe, A. Radinoff, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3. PMID:33189178.

Summary

Background Selinexor combined with dexamethasone has shown activity in patients with heavily pre-treated multiple myeloma. In a phase 1b/2 study, the combination of oral selinexor with bortezomib (a proteasome inhibitor) and dexamethasone induced high response rates with low rates of peripheral neuropathy, the main dose-limiting toxicity of bortezomib. We aimed to evaluate the clinical benefit of weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus standard bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma.

Methods This phase 3, randomised, open-label trial was done at 123 sites in 21 countries. Patients aged 18 years or older, who had multiple myeloma, and who had previously been treated with one to three lines of therapy, including proteasome inhibitors, were randomly allocated (1:1) to receive selinexor (100 mg once per week), bortezomib (1.3 mg/m² once per week), and dexamethasone (20 mg twice per week), or bortezomib (1.3 mg/m² twice per week for the first 24 weeks and once per week thereafter) and dexamethasone (20 mg four times per week for the first 24 weeks and twice per week thereafter). Randomisation was done using interactive response technology and stratified by previous proteasome inhibitor therapy, lines of treatment, and multiple myeloma stage. The primary endpoint was progression-free survival in the intention-to-treat population. Patients who received at least one dose of study treatment were included in the safety population. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT03110562. The trial is ongoing, with 55 patients remaining on randomised therapy as of Feb 20, 2020.

Findings Of 457 patients screened for eligibility, 402 were randomly allocated—195 (49%) to the selinexor, bortezomib, and dexamethasone group and 207 (51%) to the bortezomib and dexamethasone group—and the first dose of study medication was given between June 6, 2017, and Feb 5, 2019. Median follow-up durations were 13.2 months [IQR 6.2–19.8] for the selinexor, bortezomib, and dexamethasone group and 16.5 months [9.4–19.8] for the bortezomib and dexamethasone group. Median progression-free survival was 13.93 months (95% CI 11.73–not evaluable) with selinexor, bortezomib, and dexamethasone and 9.46 months (8.11–10.78) with bortezomib and dexamethasone (hazard ratio 0.70 [95% CI 0.53–0.93], *p*=0.0075). The most frequent grade 3–4 adverse events were thrombocytopenia [77 [39%] of 195 patients in the selinexor, bortezomib, and dexamethasone group vs 35 [17%] of 204 in the bortezomib and dexamethasone group), fatigue [26 [13%] vs two [1%]], anaemia [31 [16%] vs 20 [10%]], and pneumonia [22 [11%] vs 22 [11%]]. Peripheral neuropathy of grade 2 or above was less frequent with selinexor, bortezomib, and dexamethasone (41 [21%] patients) than with bortezomib and dexamethasone (70 [34%] patients; odds ratio 0.50 [95% CI 0.32–0.79], *p*=0.0013). 47 (24%) patients in the selinexor, bortezomib, and dexamethasone group and 62 (30%) in the bortezomib and dexamethasone group died.

Interpretation A once-per-week regimen of selinexor, bortezomib, and dexamethasone is a novel, effective, and convenient treatment option for patients with multiple myeloma who have received one to three previous lines of therapy.

11. Cervantes FD, M. Ross, A. Radinoff, |et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia* (2021). Published 20 May 2021 <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01261-x>

Abstract

Anemia is a frequent manifestation of myelofibrosis (MF) and there is an unmet need for effective treatments in anemic MF patients. The REALISE phase 2 study (NCT02966353) evaluated the efficacy and safety of a novel ruxolitinib dosing strategy with a reduced starting dose with delayed up-titration in anemic MF patients. Fifty-one patients with primary MF (66.7%), post-essential thrombocythemia MF (21.6%), or post-polycythemia vera MF (11.8%) with palpable splenomegaly and hemoglobin <10 g/dl were included. Median age was 67 (45–88) years, 41.2% were female, and 18% were transfusion-dependent. Patients received 10 mg ruxolitinib b.i.d. for the first 12 weeks, then up-titrations of up to 25 mg b.i.d. were permitted, based on efficacy and platelet counts. Overall, 70% of patients achieved a ≥50% reduction in palpable spleen length at any time during the study. The most frequent adverse events leading to dose interruption/adjustment were thrombocytopenia (17.6%) and anemia (11.8%). Patients who had a dose increase had greater spleen size and higher white blood cell counts at baseline. Median hemoglobin levels remained stable and transfusion requirements did not increase compared with baseline. These results reinforce the notion that it is unnecessary to delay or withhold ruxolitinib because of co-existent or treatment-emergent anemia.

12. Nikolova D., V. Damyanova, A. Radinov, D. Toncheva. Molecular response in long-term monitoring of patients with chronic myelogenous leukemia (CML) on nilotinib therapy. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. Volume 35, 2021 - Issue 1, Pages 650-656 Received 15 Oct 2020, Accepted 26 Mar 2021, Published online: 01 May 2021

ABSTRACT

Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) was introduced for the suppression of BCR-ABL fusion protein in chronic myelogenous leukemia (CML) more than 50 years ago. The introduction of TKI was an elegant way to gain control over the disease and opened a horizon to the development of new and safer drugs to better manage the disease progression in CML patients. Although Imatinib (the first TKI) was highly effective for the treatment of CML, the lack of response in some patients and the development of resistance led to the introduction of a second-generation TKI, like Nilotinib (Tasigna®). This study aimed to show the molecular response to Nilotinib after a long-term monitoring of CML patients. We analyzed the molecular response rate of twenty-seven CML patients admitted to the Hematology Ward. All of them were subjected to multiple control measurements of Philadelphia chromosome once in at least three months' period between January 2017 and March 2020. All patients showed a remarkable decrease in the level of the fusion gene's expression. The highest drop in the expression level was detected after the first dose admission. Some of the patients even reached an expression of BCR-ABL below the detection limit and it was maintained stably low during further examinations. In our patients with CML, Nilotinib resulted in prolonged and deep molecular response. The expression level of BCR-ABL fusion gene showed a substantial decrease immediately after Nilotinib treatment, revealed as early as the third month of therapy.

13. Sekeres MA, J. Watts, A. Radinoff, MA Sangerman, M. Cerrano, PF Lopez, JF Zeidner, MD Campelo, C. Graux, J. Liesveld, D. Selleslag, N. Tzvetkov, RJ Fram, D. Zhao, J. Bell, S. Friedlander, DV Faller, L. Adès. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia*. 2021 Jan 22. doi: 10.1038/s41375-021-01125-4.

Abstract:

This phase 2 study evaluated pevonedistat in combination with azacitidine in patients with higher-risk MDS, chronic myelomonocytic leukemia (CMML), or low-blast acute myelogenous leukemia (LB-AML). A total of 120 patients naïve to hypomethylating agents were enrolled on the trial and randomized in a 1:1 ratio to pevonedistat plus azacitidine (n = 58) or azacitidine alone (n = 62).

Pevonedistat plus azacitidine yields comparable safety to azacitidine monotherapy and demonstrates improved overall survival (OS), event-free survival (EFS), and response rates in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS), according to results from a phase 2 study.

Pevonedistat, the first and only small-molecule inhibitor of the NEDD8-activating enzyme, disrupts proteasomal degradation of select proteins and has shown promising clinical activity and good tolerability in combination with azacitidine in AML.

Pevonedistat was administered intravenously (IV) at 20mg/m² on days 1, 3, and 5, and azacitidine was administered IV/subcutaneously at 75mg/m² on days 1-5, 8, and 9 of 28-day cycles until unacceptable toxicity, relapse, transformation to AML or progression.

Pevonedistat plus azacitidine had a comparable safety profile to azacitidine alone, did not increase myelosuppression, and maintained azacitidine dose intensity.

Although not statistically significant, P+A increased OS, EFS, and response rates vs A, particularly in pts with higher-risk MDS.

14. Радинов А., Р. Маркова, М. Съмналиев. Основни принципи на флоуцитометричния ДНК анализ: Възможности за клинично приложение в онкологичната практика. Инфектология, Т XXIX, 1992, бр.4, с.35-39.

Флоуцитометърът е един идеален инструмент за практическо използване на моноклоналните антитела срещу туморни антигени. Освен това прогностично важно е измерването на ДНК-съдържанието и пролиферативната активност на клетките. Флоуцитометричния ДНК-анализ дава възможност за количествено определяне на ДНК-съдържанието и пролиферативната активност на повече от 100 хил. туморни клетки само за няколко минути. Разрешителната способност на съвременните флоуцитометри е такава, че дава възможност за отгиференциране на клетъчни популации, различаващи се по ДНК-съдържанието си с повече от 2 %. Обикновено бенигнените туморни клетки имат ДНК-съдържание и генетична стабилност, близка до тази на еуплоидните клетки. Малигнените тумори могат да бъдат ДНК-еуплоидни или ДНК-анеуплоидни. Изглежда, че клиничното поведение на малигнените клетки е строго свързано с техния пloidен статус. ДНК-анеупloidността е сигурен признак за повишен малигнен потенциал. Даже, когато е установена при една не-неопластична тъкан тя се интерпретира като доказателство за премалигнена промяна. Тя е ясен признак за повишена генетична лабилност и сочи, че е налице повишен риск от развитие на неопластично заболяване. Този признак на генетично нарушение осигурява полезна диагностична и прогностична информация, когато се комбинира с висококачествена хистология. Например при прогнозата на рака на гърдата ДНК-пloidността, разглеждана заедно със статуса на постоперативния лимфен възел и размера на тумора, предлага една уникална възможност за точно диференциране на пациентите с добра и лоша прогноза (2, 26). При анализа на една хръчка цитологът може да използва информацията, осигурена от измерването на ДНК-съдържанието като допълнителен диагностичен параметър. Клетки,suspekтни за малкоклетъчен белодробен карцином, ще бъдат потвърдени, ако са ДНК-анеупloidни (18, 2, 29, 4). Наличието на ДНК-анеупloidност може да бъде винаги полезно както при ситуации, при които патологията е колеблива, така и когато е съвсем ясна (2). Следователно клиничната ценност на ДНК-анализа трябва да се разглежда в контекста на патологията на изследваната тъкан или орган. Докато по-ранни проучвания свързваха аномалността в ДНК-съдържанието с установени прог-

ностични фактори (хистология, рецепторен статус и др.), по-нови изследвания на ДНК-съдържанието се свързват директно с риска от рецидив и възможността за преживяемост.

BASIC PRINCIPLES OF THE FLOW CYTOMETRIC DNA ANALYSIS. POSSIBILITIES FOR ITS CLINICAL APPLICATION IN ONCOLOGICAL PRACTICE

A. Radinov, R. Markova, M. Sumnaliev

S U M M A R Y

Recently the use of flow cytometry in analysing of the cellular DNA content of human malignancies has become increasingly commonplace. Using especially the new techniques that permit analysis of archival material is becoming clear the quite strong relationship between abnormalities in DNA content or proliferative characteristics and prognosis for a variety of malignancies. Though the interpretation of tumor cell cycle analyses is less certain this characteristic may also be prognostically important. There exist some mathematical models, suggested by Becton Dickinson, which permit easy and reliable analysing of the data. However, the prognostic importance of the abnormal DNA histogram for every individual patient must be assessed on the basis of the relevant data base for that particular tumor type.

15. Райнов, Ю., А. Радинов, К. Плочев. ДНК-анализ при малигнените хемопatii - диагностично и прогностично значение. Военна медицина, 1996, 3, 53-56. ISSN 0324-1211

Флуоцитометрията (ФЦ) дава бърза количествена и качествена оценка на широк спектър клетъчни популации. При злокачествените тумори се използва за изучаване на тяхната хетерогенност. С определянето на клетъчното съдържание на ДНК и използването на някои специфични параметри — ДНК-индекс, пролиферативна активност, стана възможно да се оцени по-пълно клиничния ход на различните хистологични варианти на туморите, да се прогнозира тяхното развитие и преживяемостта на болните. Чрез ФЦ за кратко време могат да се изследват над 100 000 туморни клетки и получат бързи и статистически достоверни резултати.

ДНК-анализът на малигнените хемопatii се явява важен допълнителен метод в диагнозата, лечението и прогнозата на болестта. Оценката на пролиферативната фракция и степента на анеуплоидия ще даде нова информация на лекаря в подбора на най-подходящите медикаменти и оценката на тяхната ефективност.

16. Райнов Ю., Т. Кънчева, Г. Георгиев, Р. Станчев, Т. Попова, А. Радинов, К. Плочев, Л. Митев. Ефект от протокола CNOP при болни с неходжкинови лимфоми. - Клинична и трансфузионна хематология, 32, 1996, N 3, ISSN 0861-7880, с. 21-25

Резюме: Оценен е ефектът от схемата CNOP при 12 болни (11 мъже и 1 жена) на възраст от 21 до 68 години с рецидивиращи и рефрактерни на лечението не-Ходжкинови лимфоми (K.C.III-IV). Протоколът е повтарян през 21 (28) дни, като са приведени от 2 до 6 курса. ПР е постигната при 4-ма (33.3%) болни, а ЧР - при 6 (50.0%). Повлияване (ПР+ЧР) е наблюдавано при 10 (83.3%) от пациентите. Продължителността на ПР е 14.7 (3-38) месеца, а тази на ЧР - 4 (3-6) месеца. С прогресиране на заболяването са 2-ма болни. Хематологичната токсичност е мека, а нехематологичната включва главно алоpecia, гадене и повръщане (I-III степен по СЗО). Поносимостта на протокола е добра и значителна част от болните проведоха лечение при амбулаторни условия.

U. Rainov, T. Kancheva, G. Georgiev, R. Stanchev, T. Popova, A. Radinov, K. Plachev, L. Mitev THE EFFECT OF THE SCHEDULE CNOP FOR TREATMENT OF NON-HODGKIN LYMPHOMA

Summary: The effect of the schedule CNOP (Cyclophosphamid, Novantrone, Oncovin, Prednisolon) was evaluated in 12 patients (11 males and 1 female), aged from 21 to 68 with non-Hodgkin's lymphomas - in relapse or resistant to previous therapy (clinical stages III and IV). The therapy consisted of 2 to 6 courses. Complete remission (CR) was observed in 4 patients (33.3%), partial remission (PR) in 6 (50.0%) and overall response in 10 (83.3%) patients. The duration of CR was 14.7 months (from 3 to 38) and PR - 4 (from 3 to 6) months. Rapid progression of the disease was marked in 2 patients. The haematological toxicity of the schedule was mild. The nonhaematological toxicity consisted mainly of alopecia, nausea and vomiting (grade I-II, according to the scale of WHO). The overall toleration of the therapy was good and most of the patients did not need to be hospitalized during the treatment.

17. Наумов О., А. Радинов, К. Плочев. Проучване на пролиферативната активност на тонзилите при пациенти с хроничен тонзилит по метода на флуоцитометричния ДНК анализ. Военна медицина и фармация, 52, 1997, N 2, ISSN 0324-1211, с. 37-38.

РЕЗЮМЕ

Небните тонзили представляват лимфоепителна тъкан с протективна функция и са първата линия на защита срещу различни чужди тела. Проблемът за вземане на решение и прецизиране на критерии за тонзилектомия не е напълно решен, затова авторите правят опит да намерят някои допълнителни имунологични критерии. Флуоцитометричният ДНК анализ е относително нов метод за установяване пролиферативната активност на клетките. Авторите изследват клетъчната суспензия от тонзилите, разделно за всяка една от тях при 27 пациенти с хроничен тонзилит. Установяват, че има сигнификантни разлики между техните пролиферативни отговори, които могат да бъдат в известна степен подходящи при вземането на решение за терапевтично поведение към тонзилите.

SUMMARY

Palatinal tonsils represent limphoepithelial tissue with protective function and they are the first defence line against various alien bodies. The problem of decision making and putting precise criteria for tonsilectomy is not fully solved, therefore the authors attempt to find some additional immunological criteria. Flowcytometric DNA analysis is a relatively new method for determination of cellular proliferative activity. The authors investigate tonsillar cell suspensions from each tonsil in 27 patients with chronic tonsillitis. They find significant differences in the proliferative response, which could be helpful to some extent in the decision making process for choosing a therapeutic tonsils.

18. Наумов О., А. Радинов, К. Плочев. Проучвания на имунокомпетентните клетки от периферна кръв и фагоцитозата при пациенти с хроничен тонзилит. Военна медицина и фармация 52, 1997, N 1, ISSN 0324-1211, с. 24-26.

РЕЗЮМЕ

Направени са сравнителни проучвания между периферно-кръвни и тонзиларни лимфоцити и фагоцитната активност на полиморфноядрестите клетки при пациенти с хроничен тонзилит и здрави индивиди. Изследванията са извършени чрез двуцветен флуоцитометричен анализ на повърхностните маркери на лимфоцитите с помощта на моноклонални антитела: CD3, CD19, CD16&56, CD4, CD8, CD25 и HLA-DR. Фагоцитната активност е оценена по фагоцитното число, фагоцитния и опсоничен индекс чрез използването на флуоресцентен микроскопски тест с помощта на маркирани микроорганизми (ФИТЦ) и ДНК-багрило (етидиев бромид). При резултатите от изследванията на 51 пациенти и 30 здрави индивиди не са намерени статистически значими промени в разпределението на различните популации периферно-кръвни имунокомпетентни клетки, както и в индекса на фагоцитната активност. Установени са някои показателни разлики между разпределението на повърхностните маркери в сравнителен анализ между лявата и дясна тонзили.

SUMMARY

Comparative studies were carried out between peripheral blood and tonsillar lymphocytes and the phagocytic activity of polymorphonuclear cells in patients with chronic tonsillitis and healthy volunteers. Dichromatic flowcytometric analysis of lymphocyte surface markers: CD3, CD19, CD16&56, CD4, CD8, CD25 and HLA-DR was used along with monoclonal antibodies. Phagocytic activity was assessed by phagocytic number, phagocytic and opsonic index using a fluorescent microscopic test with labelled microorganisms (FITS) and DNA-staining (ethidium bromide). The results obtained from 51 patients and thirty healthy volunteers gave no significant changes in the distribution of the various populations of peripheral blood immunocompetent cells, as well as in the phagocytic activity index. Some demonstrative differences were found in the distribution of surface markers between left and right tonsils.

19. Наумов О., К. Младенов, К. Плочев, А. Радинов, М.Съмналиев. Оценка на фагоцитарната активност при хроничен тонзилит. - Оториноларингология, 1997, бр.1, с.38-40.

РЕЗЮМЕ

Направена е оценка на фагоцитарната активност по фагоцитен индекс (FI), фагоцитно число (FN) и опсоничен индекс (OI) на полиморфноядрестите клетки при 29 пациенти (мъже) във възрастов диапазон 18-28 години с компенсирана форма на хроничен тонзилит. Изследванията са направени чрез използването на флуоресцентен микроскопски тест, като е използван тест – микроорганизъм, маркиран с флуоресцентен изотиоцианат (FITC) и ДНК-багрило (етидиев бромид). Средните стойности не показват отклонение от референтните стойности на метода: FI – 55.0-66.0%; FN – 0.9-1.3; OI – 1.0-1.6. Оценена е също лизозимната активност в кръвен серум и слюнката при същите болни чрез спектрофотометрия.

20. Наумов О., К. Плочев, К. Пенкова, М. Шумналив, А. Радинов. Флуоцитометричен анализ на имунокомпетентните клетки в тонзиларна суспензия при пациенти с хроничен тонзилит. Оториноларингология, 1, 1997, N 2-3, ISSN 0473-5609, с. 12-15

РЕЗЮМЕ

Изследвани са повърхностните маркери CD 3, CD 19, NK, CD4, CD 8, CD 25, CD 71, HLA/DR на лимфоцитните популации в тонзиларна суспензия разделно за лява и дясна тонзили, а така също и за смесен хомогенат от двете тонзили. Изследванията бяха извършени с помощта на двуцветен флуоцитометричен анализ с маркирани моноклонални антитела. Получени са данни от 30 пациенти с компенсирана форма на хроничен тонзилит във възрастов диапазон 18 - 28 год. без придружаващи заболявания. Резултатите са анализирани и са сравнени с резултати, получени от други чужди автори.

21. Райнов Ю, Т. Кънчева, Г. Д. Георгиев, И. Гигов, Р. Станчев, Т. Попова, А. Радинов, К. Плочев и Л. Митев. **Novantrone^R и Cytosin-Arabinosid при лечение на рецидивиращи и резистентни остри нелимфобластни левкемии** - В кн: **Novantrone^R: онкологична и хематологична практика в България**. Под ред. Д. Тодоров и Д. Калев. С, Wyeth - Lederle, 1997, 119-121 с.

Острата нелимфобластна левкемия (ОНЛЛ) е малигнена хемопатия, чието лечение все още е неуспешно и процентът на ремисиите е значително по-малък. Резистентността и често настъпващите рецидиви след приложението на стандартната лечебна схема DAT (*Daunorubicin*, *Cytosin-Arabinosid* и *Thioguanin*) доведе до търсенето на алтернативни химиотерапевтични схеми с оглед подобряване ефекта от лечението и избягване на някои токсични прояви на антрациклините /2,3,4,5,7/.

Novantrone (*Mitoxantrone*) е препарат с противотуморна активност, подобна на антрациклините, но с намалена кардиотоксичност, което го прави подходящ и за възрастните пациенти. Установено е, че в комбинация с *Cytosin-Arabinosid* той е показал висока ефективност при болни с ОНЛЛ /1,5,6/.

Ние си поставихме за цел да оценим ефективността на комбинацията *Mitoxantrone* (*Novantrone* - Wyeth-Lederle) + *Cytosin-Arabinosid* (*Cytozar* - Up John) при постигане на ремисия, нейната продължителност и токсичност при болни с рефрактерни и рецидивиращи ОНЛЛ. Данните са от отворено предварително нерандомизирано проспективно проучване.

22. Райнов Ю., Г. Д. Георгиев, Т. Кънчева, Р. Станчев, А. Радинов. **Трописетрон (Navoban) за контрол на емеzisа при високоеметогенна (цисплатин-съдържаща) химиотерапия. Военна медицина и фармация, 2, 1998, 15-18.**

РЕЗЮМЕ

Оценен е антиеметичният ефект на 5-HT₃ рецепторния антагонист — трописетрон (Navoban). При 33 болни, 31 мъже и 2 жени на средна възраст 40.9 (18—64) г. с рак на белия дроб, тестиса, яйчника и саркоми на меките тъкани е провеждана комбинирана химиотерапия, включваща цисплатина ≥ 70 мг/м². Антиеметичното лечение е осъществено с трописетрон (Navoban—Novartis) амп. и табл. от 5 мг за 24 ч. При контрола на острия емеzis (D₁) липса на повръщане е установено в 20 (60.6 %), а без гадене са били 19 (57.6 %) от болните. Общо повлияване на остро гадене и повръщане е установено в 30 (90.9 %) от пациентите. При контрол на отсрочения емеzis (D₂—D₅) пълно повлияване на гаденето и повръщането е достигнато в 32 (97.0 %) от болните. Не са установени странични прояви, свързани с приложението на препарата. Трописетрон (Navoban) е високоефективен антиеметик от групата на 5-HT₃ рецепторните антагонисти (сетроните) за контрол на емеzisа при високоеметогенна химиотерапия.

SUMMARY

The antiemetic effect of the 5-HT₃ receptor antagonist — tropisetron (Navoban) has been evaluated. High emetogenic chemotherapy (containing cisplatin over 70 mg/m²) has been performed in 33 patients — 31 male and 2 female aged 40.9 (18—64) years with lung, testicular and ovarian cancer and soft tissue sarcoma. Antiemetic therapy has been applied with tropisetron (Navoban—Novartis) amp. and tabl. 5 mg for 24 hours. Complete control of acute vomiting (D₁) is observed in 20 (60.6 %) and 19 (57.6 %) of the patients have no nausea. The overall response to acute emesis has been evaluated in 30 (90.9 %) of the patients. The total protection of delayed vomiting and nausea (D₂—D₅) has been achieved in 32 (97.0 %) patients. Adverse effects, related with the antiemetic drug have not been observed. Tropisetron (Navoban) is an effective 5-HT₃ receptor antagonist for antiemetic control in high emetogenic chemotherapy.

23. Наумов О., К. Плочев, А. Радинов. Флоуцитометричен анализ на имунокомпетентните клетки в периферна кръв при пациенти с хроничен тонзилит. Оториноларингология, 1999, бр. 3, с. 38-41.

РЕЗЮМЕ: Изследвани са повърхностните маркери CD 3, CD 19, CD 16&56 [NK], CD 4, CD 8, CD 25, CD 71, HLDR на лимфоцитните популации в периферна кръв чрез двуцветен флоуцитометричен анализ с помощта на антитела. Анализирани са получените данни от 50 болни с компенсирани хроничен тонзилит във възрастов диапазон 18 - 28 г. и са сравнени с приетите за нормални стойности от наша и чужда референтна лаборатория.

Ключови думи: тонзили, имунокомпетентни клетки, флоуцитометричен анализ.

SUMMARY: The surface markers CD 3, CD 19, CD 16&56 [NK], CD 4, CD 8, CD 25, CD 71, HLDR of lymphocyte populations in peripheral blood. Two-coloured flowcytometric analysis with marked monoclonal antibodies is used. The data is based on 50 patients with compensated chronic tonsillitis, aged between 18 - 28 years. The results are analysed and compared with those of other laboratories.

24. Наумов О., Ю. Бранкова, К. Плочев, А. Радинов, Н. Шумналиев. Имуноглобулинов профил /IgG, IgA, IgM/ в кръвен серум при пациенти с хроничен тонзилит. Военна медицина и фармация, 54, 1999, N 1, ISSN 1311-1973, с. 25-26.

РЕЗЮМЕ

Изследвани са IgG, IgA, IgM, CIC в кръвния серум при 29 (мъже) пациенти с компенсирана форма на хроничен тонзилит във възрастов диапазон 18 - 28 г. Определянето на имуноглобулините е извършено по метода на радиалната имунодифузия /"Имунотест"/. Съществени отклонения между намерените стойности и референтните такива не са установени.

SUMMARY

The immunoglobulines IgG, IgA, IgM, CIC in the blood serum of 29 male patients have been investigated. All of the patients aged between 18- 28 year had a compensated form of chronic tonsillitis.

The determination of the above stated immunoglobulines was done by the method of radial immunodiffusion / Immunotest/. No considerable deviations between the established and the refferent values were found.

25. Станчев Р., Ю. Райнов, И. Гигов, А. Радинов, Т. Попова, Т. Кънчева, И. Дамянов, Г. Георгиев, Л. Митев, Д. Данчев. Случай на индуцирана хематологична ремисия при болна с остра промиелоцитна левкемия /M3/ след лечение с Везаноид и полихимиотерапия. - Клинична и трансфузионна хематология, т.35, бр.1, 1999, ISSN 0861-7880, с. 30-34

Summary. Induction therapy with Vesanoide and chemotherapy (CT), including mitoxantrone and ARA-C (3+7) was carried out on a patient with acute promyelocytic leukaemia (M3). There was fast improvement of the haemorrhagic syndrome and clinical results. The reinduction and maintaining therapy retained the cytological and cytogenetic remission more than 20 months. Vesanoide and CT achieved fast and long lasting remission in the subtype M3 of APL, which had had the poorest prognosis in the past.

26. Гигов И., Л. Митев, Г. Балаценко, Р. Станчев, Т. Кънчева, И. Дамянов, А. Радинов. Случаи с остра миелоидна левкемия – клинични и морфологични симптоми, цитогенетични нарушения и резултати от лечение. – Клинична и трансфузионна хематология, т.36, 2000, №3-4, с.45-49. ISSN 0861-7880

Резюме. Представени са резултатите от лечението на 14 болни с остра миелоидна левкемия в зависимост от FAB типа и от хромозомните нарушения. Изтъкната е разликата в терапевтичните резултати и в общата преживяемост в двете основни групи болни – със и без цитогенетични нарушения. Направен е анализ на крайните резултати. Посочено е важното значение на предварителния цитогенетичен анализ за формирането на прогностични групи, за да се диференцира терапевтичното поведение.

I. Gigov, L. Mitev, G. Balatzenko, R. Stanchev, T. Kancheva, I. Damianov and A. Radinov. ACUTE MYELOID LEUKEMIA - SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES

Summary. Treatment results of 14 acute myeloid leukemia patients are presented in context with FAB subtype and chromosomal abnormality. The differences in the therapeutic results for two groups (with or without normal karyotype) are shown. An analysis of the outcome is made. A very important influence of the cytogenetic analysis on the prognosis of the treatment of acute myelogenous leukemia is suggested.

27. Митев Л., Г. Стоянов, Р. Станчев, Г. Йотов, А. Радинов. Цитогенетично проучване на 11 случая с мултипленмиелом. Съвременна медицина, 51, 2000, No 4, 30-34, ISSN 0562-7192

Резюме. Проведено е цитогенетично проучване на 11 пациенти с мултиплен миелом. При 7 случая бяха установени клетъчни клонове с цитогенетични нарушения. Беше потвърдена корелацията между прогресията на заболяването и степента на хромозомните нарушения. Пациентите в клиничен стадий II имаха нормален кариотип или единични аномалии, за разлика от пациентите в III стадий на заболяването, които бяха с комплексни хромозомни промени, включващи различни бройни и структурни аберации. Цитогенетичните находки в нашето проучване бяха предимно разнопосочни. Хромозомите, които най-често се засягаха от бройни аномалии, бяха № 3, № 13 и № 14, а от структурни – № 1. Преобразуванията на № 1 бяха представени от изохромозома 1, изодидцентрик (1;1) и t(Y;1). При някои от пациентите са дискутирани възможните молекулни промени вследствие на наблюдаваните хромозомни аберации.

L. Mitev, G. Stojanov, R. Stanchev, G. Yotov and A. Radinov. CYTOGENETIC STUDY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Summary. Chromosome studies were performed on 11 patients with multiple myeloma. A chromosomally abnormal clone was found in 7 patients. The correlation between progression of the disease and degree of chromosome alterations was supported. The patients in clinical stage II had normal karyotype patterns or single anomalies, whereas cases in stage III had complex karyotypic aberrations including different numerical and structural changes. The cytogenetic findings in our investigation were predominantly heterogeneous. In numerical aberrations were involved most frequently № 3, № 13 and № 14. The most common structural anomalies were the rearrangements of N1 presented as isochromosome of № 1, isodicentric (1;1) and translocation (Y;1). The possible molecular consequences of the observed aberrations in some of the patients were discussed.*

28. Райнов Ю., Р. Станчев, А. Радинов. Нов подход в лечението на емеzisа при цисплатина (ЦИС) - съдържаща химиотерапия. Онкологос, 2000, 2, 3-6.

РЕЗЮМЕ

Проучвана е антиеметичната ефективност на ондансетрон и метоклопрамид, самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди и бензодиазепин (диазепам), за протекция на остро гадене и повръщане след лечение с високометогенна (цисплатина-съдържаща) химиотерапия. Представя се и авторска схема АЕТ "вариант", включваща комбинация на ондансетрон + кортикостероид и метоклопрамид "коктейл".

Най-висока ефективност при контрола на остро гадене и повръщане е показала комбинацията ондансетрон + кортикостероид и АЕТ "вариант". АЕТ "вариант" има предимства пред всички използвани антиеметици, а с ондансетрон + кортикостероид показва подобна ефективност, но е с по-ниска себестойност.

Ключови думи: цисплатина-съдържаща химиотерапия, антиеметици, ондансетрон, метоклопрамид.

SUMMARY:

The antiemetic efficacy of ondansetron and metoclopramide, alone or in combination with corticosteroids and benzodiazepin (diazepam) were studied for the acute nausea and vomiting after receiving of the cisplatin - containing chemotherapy. The autor presents his shedule AET "variant", including combination of ondansetron + cortocosteroid and metoclopramide "cocktail".

In the control of acute nausea and vomiting the most efficacy was found with combination ondansetron + cortocosteroid and AET "variant". AET "variant" shows priority over all studied antiemetics and with ondansetron + cortocosteroid has the same efficacy, but has a less prime cost.

Key words: cisplatin-containing chemotherapy, antiemetics, ondansetron, metoclopramide.

29. Гигов И., Е. Савов, А. Радинов, Т. Кънчева, Р. Станчев, И. Дамянов, Ю. Райнов. Проучвания на бактериалните инфекции при лечението на болни с остри левкемии. Клинична и трансфузионна хематология, 38, 2002, № 1, 39-44.

Резюме. Неутропенията е изключително сериозен предразполагащ фактор за бактериални и гъбични инфекции при цитостатично лечение. Честотата и тежестта на инфекциите са тясно свързани с дълбочината и продължителността на неутропенията. В статията са представени данни за тези параметри, както и за бактериалните находки при лекуваните от остри левкемии 97 болни. Изтъква се важното значение на превантивните мерки и на емпиричното широкоспектърно антибиотично лечение при започване на фебрилната неутропения.

I. Gigov, E. Savov, A. Radinov, T. Kancheva, R. Stanchev, I. Damianov and J. Rainov. INVESTIGATION OF BACTERIAL INFECTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Summary. Neutropenia is the most important predisposing factor of bacterial and fungal infections. The incidence and severity of infections are closely correlated with the level and duration of neutropenia. The authors present data concerning this parameters, as well as the bacterial findings in the treated 97 leukemia-patients. The Importance of preventive measures and empiric treatment of large-spectrum antibiotics at the start of febrile neutropenia should be considered.

30. Гигов И., Ю. Райнов, Л. Митев, А. Радинов, Р. Станчев, И. Дамянов и Т. Кънчева. Добър лечебен ефект от комбинацията флударабин, цитозин-арабинозид и G-CSF при рецидив на остра нелимфобластна левкемия. Клинична и трансфузионна хематология, 38, 2002, № 1, 44-48.

Резюме: Преодоляването на цитостатичната резистентност при лечението на остри левкемии е труден проблем. Съобщават се резултатите от успешно постигнати посредством комбинация на цитозин-арабинозид, флударабин и гранулоцитен колонии-стимулиращ фактор втора и трета пълна ремисия при болен в рецидив с рефрактерна остра миелоидна левкемия. Отчитат се добра поносимост и ниска извънхематологична токсичност на посочената комбинация.

I. Gigov, J. Rainov, L. Mitev, A. Radinov, R. Stanchev, I. Damianov and T. Kancheva. GOOD THERAPEUTIC EFFECT OF FLUDARABINE, CYTOSINE ARABINOSIDE AND G-CSF IN RELAPSED ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA

Summary: The therapeutic overcoming on MDR (multidrug resistance) in the treatment of acute leukaemias is difficult. A successful result of cytosine arabinoside plus fludarabine phosphate and granulocyte colony-stimulating factor induction regimen was performed. The second and third complete remission in acute myelogenous leukaemia patient was achieved. A low non haematological toxicity was observed. The induction regimen was recognized as well tolerated.

31. Райнов Ю., Р. Станчев, А. Радинов, И. Дамянов. Гранисетрон (Kytril®) за контрол на острия емеzis при високоеметогенна (ЦИС-съдържаща) химиотерапия. Онкологос, 2002, 1, 12-15.

РЕЗЮМЕ

Сравнена е ефективността на гранисетрон (ГРА), с тази на метоклопрамид (МКП) и МКП "коктейл", при контрол на острия емеzis. Проучени са 74 болни, с рак на белия дроб, тестиса и яйчника, лекувани с цисплатина (ЦИС) и 70 mg m². Ефективността на антиеметичната терапия (АЕТ) е оценена съгласно използваните стандартни критерии. Данните са обработени с програмата статистически пакет SPSS - 5.2.

Наблюдавана е достоверно по-висока ефективност на ГРА пред МКП и МКП "коктейл", както при критерия обективно повлияване (ОП), така и при пълния контрол (ПК) на емеzиса - $p < 0.05$. Достоверно по-малко болни са имали нужда от "спасителна" АЕТ в групата с ГРА, отколкото с МКП и МКП "коктейл" - $p < 0.001$.

Данните показват достоверно по-високата ефективност на ГРА пред този на МКП-съдържащата АЕТ при контрола на острия емеzis.

Ключови думи: химиотерапия, антиеметици, сетрони, гранисетрон

SUMMARY

The efficacy of granisetron (GRA) was compared with this of the metoclopramide (MCL) and MCL "cocktail" in the control of acute emesis. Seventy-four patients with lung, testicular and ovarian cancer were studied treated with 70 mg m² cisplatin (CIS). The efficacy of the antiemetic therapy (AET) was evaluated according to the standard criteria. The data were processed with the statistical program SPSS - 5.2.

GRA showed significant higher efficacy, compared with MCL and MCL "cocktail" as in the overall response (OR) so in the complete response (CR) of the acute emesis ($p < 0.05$). Significantly less of the patients needed "rescue" AET in the group with GRA, compared with MCL and MCL "cocktail" ($p < 0.001$).

The data showed significantly higher efficacy of GRA, compared with this of MCL-containing AET in the control of acute emesis.

Key words: chemotherapy, antiemetics, setrons, granisetron

32. Гигов И., Г. Георгиев, К. Плочев, Ю. Райнов, Р. Станчев, А. Радинов, Т. Кънчева. Нашият опит в лечението на В-клетъчната хронична лимфна левкемия с пуриновия аналог флударабин фосфат, Клинична и трансфузионна хематология, 39, 2003, № 1, 23-28.

Резюме. Съобщени са резултати от лечението на 4-има болни от В-клетъчна хронична лимфна левкемия с пуриновия аналог флударабин фосфат. Всички пациенти са били в напреднал стадий на заболяването си, предварително лекувани с хлорамбуцил или с полихимиотерапия. Постигнати са пълни ремисии при двама, частична – при един, и отсъствие на лечебен резултат – също при един. Дискутирани са продължителността на индуциращото ремисия и евентуално поддържащото лечение.

I. Gigov, G. Georgiev, K. Plochev, Ju. Rainov, R. Stanchev, A. Radinov and T. Kancheva. OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF CHRONIC B-CELL LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH THE PURINE ANALOG FLUDARABINE PHOSPHATE

Summary. The treatment results of purine analog fludarabine phosphate in 4 B-cell chronic lymphocytic leukemia patients are presented. All patients had an advanced-stage leukemia pretreated with chlorambucil and chemotherapy regimens. Two complete and one partial remission were achieved. The remission inducing treatment duration and the maintenance therapy are discussed.

33. Бонева Т, А. Недева, Д. Йонова, И. Николов, Ю. Райнов, Р. Станчев, А. Радинов, Д. Попова, Р. Владимирова и Л. Митев. Случай на мултиплен миелом с t(11;14)(q13;q32). Клинична и трансфузионна хематология, 2011, Том XLVII, № 1-2, 76-79.

Резюме. Реципрочната транслокация t(11;14)(q13;q32) е специфичен цитогенетичен маркер за мантелноклетъчния лимфом. През последните години се установи, че тази аномалия се асоциира и с други В-клетъчни неоплазии като В-клетъчната пролимфоцитна левкемия и мултиплен миелом (ММ). Случаите с ММ и t(11;14) представляват цитогенетична субгрупа в рамките на ММ и се характеризират с лимфоплазмочитна морфология, по-ниски нива на моноклоналния серумен протеин и относително добра прогноза. Ние описваме първият пациент с ММ и t(11;14), доказана със стандартен цитогенетичен анализ и флуоресцентна in situ хибридизация. При него бяха установени лимфоплазмочитна морфология в костния мозък и висока стойност на серумния парапротеин. Иммунофенотипизирането показва позитивна експресия за CD38 и CD56 и негативна за CD20 и циклин D1. Според нас на основата на откритите находки случаят може да бъде категоризиран като вариант на t(11;14) с негативна експресия на циклин D1.

Ключови думи: мултиплен миелом, цитогенетика, хромозомни аберации

Summary. The reciprocal translocation t(11;14)(q13;q32) is a specific cytogenetic sign for mantle cell lymphoma. During the last few years, abnormalities that are associated with another B-cell neoplasms like B-cell prolymphocytic leukemia and multiple myeloma (MM) have been established. Cases with MM and t(11;14) are gathered into a cytogenetic subgroup within the framework of MM and are characterized by lymphoplasmocytic morphology, lower levels of serum monoclonal protein (M-protein) and relatively good prognosis. We describe the first patient in our country with MM and t(11;14), proved by a standard cytogenetic analysis and fluorescent in situ hybridization. Lymphoplasmocytic morphology in bone marrow and high levels of serum monoclonal protein were established. Immunophenotyping showed positive expressions for CD38 and CD56 and negative ones for CD20 and cyclin D1. Based on this findings we categorize this case as a variant of t(11;14) with negative expression of cyclin D1.

34. Горанова-Маринова В, К. Игнатова, П. Ганева, Е. Спасов, И. Мичева, А. Радинов, Р. Петрова, Г. Цветкова, Е. Хаджиев, С. Горанов, Л. Герчева. Резултати от лечението с brentuximab vedotin при пациенти с Ходжкинов лимфом – българският опит. Хематология, 53, 2017, N 1-2, ISSN 2367-7864, с. 60-65

Резюме.

Въведение: Пациентите с Ходжкинов лимфом (ХЛ), при които болестта рецидивира след трансплантация на хемопоеитични стволови клетки (ТХСК) и тези с рефрактерно заболяване, имат лоша прогноза и кратка преживяемост. Въвеждането в клиничната практика на Brentuximab Vedotin (BV) подобри терапевтичния отговор, удължи времето до прогресия и увеличи общата преживяемост на тези високорискови болни

Цел: Да се анализират честотата, видът и продължителността на терапевтичния отговор (EFS), и прогностичните фактори за тях, при пациенти с Ходжкинов лимфом, лекувани с Brentuximab Vedotin (BV).

Материал и методи: Проучени са 44 пациенти с Ходжкинов лимфом, лекувани с BV в 5 хематологични клиники в страната. Съотношението мъже / жени е 1.1/1.0, средната възраст – 39.98 ± 12.48 г. Най-честият хистологичен вариант е нодуларна склероза 31(70.5%). Във II клиничен стадий са 13 пациента (29.5%), в III-16 (36.4%), в IV-15 (34.1%). С В-симптоми са 36 пациента (81.8%), с екстранодално ангажиране – 17 (15.9%) и с голяма медиастинална туморна маса – 14 (31.8%). Всички болни преди лечението с BV са преминали 2 линии терапия, 50.0% 3 линии, 27.3% 4 линии, а 9.1% – ≥ 5 линии. Стволовоклетъчна трансплантация е осъществена при 33 пациента (75.0%), като при двама от тях са проведени две автоложни СКТ, а при един – авто/ало СКТ.

Резултати: При 24 от болните (60.0%) е постигнат терапевтичен отговор: пълен отговор при 10 (25.0%) и частичен при 14 (35.0%). От пациентите без постигнат терапевтичен отговор стабилна болест се регистрира при 7 (17.5%) и прогресия при 9 (22.5%). Пациентите, постигнали поне частичен терапевтичен отговор преди започване на лечението с BV значимо по-често задълбочават или задържат този отговор в края на лечението: 15 (62.5%) спрямо 9 (37.5%), които са с предшестваща прогресия и стабилна болест ($P < 0.05$, $R = +0.496$). PFS за цялата група е 10 мес. Медиана на преживяемост (MS) не е достигната до края на проучването. Възрастта, полът, хистологичният вариант, клиничният стадий, броят линии лечение и видът на предшестващите терапевтични режими не повлияват продължителността на PFS. Единственият, значим прогностичен фактор, който определя достоверно по-дълга ремисия е качественият терапевтичен отговор: в групата с CR+PR до момента на анализа PFS не е достигната, докато при пациентите със стабилна болест или прогресия тя е 7 мес ($P < 0.001$).

Заключение: BV е ефективен медикамент с управляема токсичност. Резултатите от лечението

на нашите пациенти потвърждават натрупания международен опит. Допълнителният терапевтичен отговор и удължената преживяемост без прогресия дават шанс на доскоро обречените пациенти с Ходжкинов лимфом

35. Nikolova, A. Yordanov, V. Damyanova, A. Yavorova, A. Radinov. Gaucher disease type I: A case report. Acta Medica Bulgarica, Vol. XLVII, 2020, No 3, ISSN 0324-1750, p. 22-25

Abstract. Gaucher disease (GD) is a multi-systemic disease with a low population frequency. It is a lysosomal storage disorder (LSD) that causes accumulation of glucocerebroside in the so called Gaucher cells predominantly in areas like the spleen, liver and bone marrow. Type I GD (GDI) is the most common form and usually does not involve the brain and the spinal cord. The symptoms can range from mild to severe and may appear anytime from childhood to adulthood. Diagnostics can often be challenging and imposes looking at person's medical history, symptoms, physical exam, and laboratory test results. We present a difficult to diagnose case of a 34-year-old woman admitted to the Clinic of Hematology, "Sv. I. Rilski" hospital with splenomegaly, normal laboratory findings and non-enlarged liver. She didn't show focal neurological symptoms. A series of tests were assigned including genetic targeted analysis. The case is an example of a rare genetic disease with mild clinical symptoms. Diagnosis of Gaucher disease, type I was confirmed by measurement of a GBA enzyme activity and identification of mutations in the GBA gene inherited in an autosomal recessive manner. Thanks to the efforts of the clinical team, the assignment of adequate clinical and laboratory tests and their correct interpretation, the patient was subjected to enzyme replacement therapy (ERT). Although the diagnosis was settled relatively late (at 34 years of age), the correct therapy slowed down the invalidation and improved the quality of life of the patient.

36. Nikolova D., A. Yordanov, A. Radinov. Azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia type 2 and acute myeloid leukemia according to their cytogenetic findings. Acta Medica Bulgarica, Vol. XLVIII, 2021, № 3

Abstract. Introduction: Azacitidine is one of the hypomethylating agents available for the treatment of elderly patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML). It is also used as an appropriate treatment of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in the real life setting. As treatment of AML and CMML is not curative, and allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) remains traditionally the only option, significant clinical benefits by hypomethylating agents have been reported. According to the available data, 16% of subjects with MDS who received azacitidine had a complete or partial normalization of blood cell counts and bone marrow morphology, while two-thirds of patients who required blood transfusions no longer needed them. Nevertheless, it can also be hepatotoxic in patients with severe liver impairment and extensive liver tumors. **Aim:** to summarize the effect of azacitidine treatment in patients in the light of their general condition, blood count parameters, toxicity (general and hematologic), as well as the presence of cytogenetic aberrations. **Materials and Methods:** Twenty-seven patients of which 15 patients with MDS, 9 patients with CMML and 3 patients with AML received azacitidine treatment. The blood count levels and toxicity were followed for a period of twelve months. **Results:** 22.2% of our patients (6 of 27) of different hematologic diagnoses showed genetic aberrations in their DNA. All they showed quick disease progression and fatal outcome, four of them also developed hematologic toxicity. The remaining 77.8% had no cytogenetic findings. Of all the cohort, 19.05% developed toxicity during the course of the treatment, 38% – decreased leucocyte levels, 14.3% – decreased thrombocyte levels and 18.2% – decreased hemoglobin level. The erythrocyte levels were not substantially influenced by the treatment. The majority of the patients sustained stable levels of red blood cells, as well as of platelets and hemoglobin without remarkable changes between month 0 and month 6 of the treatment. **Conclusion:** Our results showed, that the main disadvantage of azacitidine treatment in our patients were progressive leucopenia (in 10/27 patients or 37% of cases) and toxicity (8/27 or 29.6% of cases).

37. Радинов А., Ю. Радинов. КОВИД-19 пандемията: влияние върху клиничните проучвания и лечението на множествен миелом и други хематологични неоплазии. Българско списание за обществено здраве. 2021, том 13, кн. 3, стр. 10-20

РЕЗЮМЕ

Пандемията COVID-19 създаде безпрецедентни пречки при осигуряването на медицинските грижи на пациентите със злокачествени заболявания. При пациентите с хематологични неоплазии излезе, че има по-висок риск от инфектиране със SARS-CoV-2 и по-тежко протичане на болестта поради миелосупресията и лимфопенията. Първото предизвикателство, следователно, е как да се осигури ефективно лечение на уязвимите пациенти, като същевременно се избегне излагането на риск от заразяване със SARS-CoV-2 както на пациентите, така и на лекуващите ги екипи. Едно допълнително предизвикателство е навременното извършване на диагностичните и стадиращи процедури, необходимите, за да се определят подходящите лечебни планове. Отлагането на процедурите и избягването на многократни посещения на хирургичните, диагностичните и лабораторните отделения изисква синхронизиране на извършването на всички процедури в един ден. Тъй като лабораториите са поглънати от необходимостта да осигуряват голям набор от тестове за COVID-19, достъпността до рутинни молекулярни тестове е сериозно засегната. В крайна сметка, все по-често се сблъскваме с предизвикателството да вземаме сложни решения при COVID-19 позитивни пациенти, боледувачи от агресивни, но потенциално лечими злокачествени заболявания на кръвта. Няма отговор на въпросите кога да бъдат лекувани, как да бъдат лекувани, кога да изчакват, колко дълго да изчакват лечение, как да се предвидят и овладяват токсичните ефекти и как да се избегне компрометирането на лечебните резултати.

В тази статия се прави опит да се направят практически предложения за поведението при пациенти с хематологични неоплазии по време на COVID-19 пандемията. Накратко се разглеждат основните аспекти на проблема, като забавянето при поставянето на диагнозата, отлагането на химиотерапията, отражението върху клиничните проучвания, приложението на стволови клетки, модификациите на поддържащите лечения, достъпът и използването на поддържащо лечение, роля и безопасност на таргетните терапии.

Ключови думи: SARS-CoV-2, хематологични неоплазии, COVID-19, lymphoma, myeloma, leukemia, CAR T-cell

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has created unprecedented obstacles to the delivery of care to patients with cancer. Patients with hematologic malignancies appear to have a greater risk of SARS-CoV-2 infection and severe disease due to myelosuppression and lymphopenia. The first challenge, therefore, is how to continue to deliver effective therapy to vulnerable patients and at the same time to avoid exposing them, and their health care teams (HCT), to SARS-CoV-2. An additional challenge is the timely completion of the procedures required for diagnosis and staging to formulate appropriate treatment plans. Deferred procedures and avoidance of multiple trips to the surgical wards, diagnostic units, and laboratories require same day consolidation of all procedures. With laboratory medicine absorbed by the need to deploy large scale COVID-testing, the availability of routine molecular tests is seriously affected. Finally, we are increasingly faced with the challenge of making complex treatment decisions in SARS-CoV-2 positive patients with aggressive but potentially curable blood cancers. When to treat, how to treat, when to wait, how long to wait, how to predict and manage toxicities, and how to avoid compromising cure rates remains unknown.

In this article, we attempt to provide some practical suggestions on the management of patients with hematologic malignancies during the COVID-19 pandemic. The manuscript briefly covers practical issues such as delays in diagnosis, deferral of chemotherapy, impact on the clinical trials, utilization of SCT, modifications of maintenance treatments, access to and utilization of supportive measures, role and safety of targeted therapies.

Keywords: SARS-CoV-2, hematologic malignancies, COVID-19, lymphoma, myeloma, leukemia, CAR T-cell

38. Николова Д., Радинов А. Данни за нарастващо влияние на микробиома при злокачествени хематологични заболявания. Българско списание за обществено здраве 2021, том 13, кн. 4, стр. 97-103

РЕЗЮМЕ

„Микробиомът“ е генетичният материал на всички микроорганизми, които обитават човешкото тяло, а самите микроорганизми се наричат общо „микробиота“. Броят на гените на всички микроорганизми в човешкия микробиом е 200 пъти по-голям от броя на гените в човешкия геном. Най-богат на микроорганизми е стомашно-чревния тракт.

Хематологичните злокачествени заболявания включват множествен миелом, лимфом и левкемия и представляват 6,5% от всички ракови заболявания по света. Те засягат кръвта, костния мозък и лимфните възли и произлизат от неконтролиран растеж на хематопоеични и лимфоидни клетки. През последните години е доказана връзката между микробиотата, особено тази на червата, и хематологичните заболявания на човека. Имунomodулиращите ефекти на човешката микробиота се простират далеч отвъд червата, най-вече чрез малките молекули, които произвеждат. Целта ни е да покажем ролята на микробиотата при хематологични злокачествени заболявания при човека и нейното влияние върху резултата от терапията въз основа на публикувани по-рано проучвания.

Ключови думи: микробиом, хематологични болести, зависимост, влияние

ABSTRACT

A “microbiome” is the genetic material of all microorganisms that inhabit the human body, and the microorganisms themselves are collectively called “microbiota”. The number of genes of all microorganisms in the human microbiome is 200 times greater than the number of genes in the human genome. The richest in microorganisms is the gastrointestinal tract.

Hematological malignancies include multiple myeloma, lymphoma, and leukemia and account for 6.5% of all cancers around the world. They affect the blood, bone marrow, and lymph nodes and originate from uncontrolled growth of hematopoietic and lymphoid cells. In recent years has been proven the link between and microbiota, especially that of the gut, and hematologic human diseases. However, the immunomodulating effects of the human microbiota extend far beyond the gut, mostly through the small molecules they produce. We aim to show the role of the microbiota in hematological malignancies, and its influence on the therapy outcome based on previously published studies.

Keywords: microbiota, hematologic diseases, link, impact

39. Nikolova D., A. Radinov. Thrombotic incidents in patients with myelofibrosis suggest to be independent of JAK 2 V617F mutational status. Folia Medica (Plovdiv), бр. 4 за 2022 г.

Abstract

Introduction: Myelofibrosis (MF) belongs to a group of conditions known as Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPN). Bleeding or various vascular complications could be the main causes of morbidity and mortality in patients with MF. MPN-related thrombosis, is a multifactorial process and in the case of myelofibrosis, little is known. The risk factors for thrombotic complications have been rarely assessed. **Aim:** The purpose of this study was to investigate the link between thrombosis and MF and the role of JAK2 V617F mutation as a risk factor for thrombotic incidents in patients with MF.

Materials and methods: In our study of 37 patients, 35% had thrombotic incidents in the past. All patients have been admitted to the Clinic of Hematology, University Hospital “St.Ivan Rilski”, Sofia, Bulgaria for the period 2016-2019 year and diagnosed based on the criteria of WHO 2016.

Results: The majority of the patients (23; 62%) proved positive for JAK2 V617F mutation carrying one (16, 70%) or two (7, 30%) mutated alleles. Thirteen of the patients (35%) had a thrombotic event in the past and 9 of them (69%) are mutational carriers of JAK2 V617F. Fourteen patients of those without thrombotic history (24, 58%) are also carriers of JAK2 V617F.

Conclusions: As a whole, we didn't find a statistical significance between JAK2 V617F mutation and the frequency of thrombotic incidence. Rendering an account to the possible life-threatening complications, treatment decisions should be undertaken upon possible antithrombotic prevention in MF.

40. Радинов А. Хематология. Във: Фамилна медицина: Най-съвременното практически ръководство на личния лекар/ Отг.ред.доц. Петър Панчев, дмн. София 2000, с.358-388

Резюме:

В раздела по хематология от ръководството по фамилна медицина са разгледани основните групи хематологични заболявания, групирани в 4 раздела: болести на еритропоезата, миелопоезата, лимфопоезата и на хемостазата. В раздела болести на еритропоезата са разгледани различните видове анемии, както и алгоритъм за поведение към пациентите с анемия, методи за изследване, диагноза, диференциална диагноза и лечение. В раздела болести на миелопоезата са разгледани острите и хронични миелоидни левкемии,

миелопролиферативните и миелодиспластичните синдроми – дефиниция, етиология, патогенеза, класификация, диагноза, диференциална диагноза и лечение. По подобен начин е разработен и раздела за болести на лимфопоезата – подход при пациент с лимфаденомегалия, диференциална диагноза, доброкачествени и злокачествени болести на лимфопоезата – лимфаденити, лимфоми, плазмоклетъчни дискразии, остри и хронични лимфолевкемии. В раздела за болести на хемостазата са описани подхода към пациент с нарушения в хемостазата – вазопатии, тромбоцитни нарушения, коагулопатии, класификация, диагноза, диференциална диагноза, клинични прояви и лечение.

41. Тончева Д., Д. Николова, А. Радинов – Във: Медицинска генетика. Геномна медицина: Обща характеристика на левкемиите. Отг.ред.проф. Драга Тончева, дмн. София 2010, с.658-685.

Резюме:

Нормалното кръвотворене изисква строго регулирана пролиферация и диференциация на плурипотентните хемопоетични стволови клетки, които се превръщат в зрели клетки в периферната кръв. Левкемиите са резултат от злокачествено събитие, настъпило в една ранна хемопоетична прекурсорна клетка, която вместо да се диференцира нормално дава началото на неконтролируема пролиферация на незрели клетки, които при острите левкемии се наричат бласти. Те се натрупват и заместват нормалния паренхим на костния мозък, което води до загуба на нормалната костномозъчна функция с последващи анемия, инфекции и кръвоизливи. Основни причини за възникване на левкемиите са генетични фактори, йонизираща радиация, онковируси, химически агенти и други фактори на околната среда. Левкемиите са хетерогенна група злокачествени кръвни заболявания, които най-общо се подразделят на остри и хронични, а също първични и вторични. Съществуват множество класификации според вида на клетките, цитогенетичните и имунологични характеристики, стадия на заболяването и др. Разгледани са основните генетични маркери при острата миелоидна и острата лимфоидна левкемия, както и хроничната миелоидна и хроничната лимфоцитна левкемия.

42. Тончева Д., А. Радинов. – Във: Медицинска генетика. Геномна медицина: Ера на прицелната терапия. Отг.ред.проф. Драга Тончева, дмн. София 2010, с.839-861.

Резюме:

В тази глава от учебника по медицинска генетика са разгледани значимостта на проблема за рака, като второто по причина за смърт заболяване, както и мултидисциплинарният подход, включващ хирургично лечение, лъчетерапия и химиотерапия, функциониращи при значителното ограничение от т.нар. „терапевтичен прозорец”. Тази концепция се отнася до стремежа да се елиминират максимален брой ракови клетки, без прекомерно увреждане на пациента. По този начин, конвенционалните терапии на днешния ден постигат ограничен ефект в борбата с рака. Акцентът е поставен на най-съвременното лечение с прицелни медикаменти, при които се постига максимален ефект, при минимално увреждане на организма на онкоболния. Това дава основание този тип лечение да се приеме за начало на нова ера в лечението на неопластичните заболявания. Според FDA прицелните лекарства се определят като такива, ако преди изписването им се проведе генетично изследване и се докаже наличието на мишена за тяхното ефективно действие. Разгледани са двете основни групи таргетни лекарства – моноклоналните антитела и малките молекулни инхибитори, биологията на тяхното действие, биотехнологията на тяхното производство, както и видовете неопластични заболявания при които се прилагат.