

РЕЗЮМЕТА

НА НЕРЕЦЕНЗИРАНИ НАУЧНИ ТРУДОВЕ

на д-р Константа Велинова Тимчева, ст.н.с. II ст.

Публикации в чужди списания

1. Adjuvant Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer.

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J;
Breast Cancer International Research Group.

N Engl J Med. 2011 Oct 6; 365(14): 1273-83.

Abstract:

BACKGROUND: Trastuzumab improves survival in the adjuvant treatment of HER-positive breast cancer, although combined therapy with anthracycline-based regimens has been associated with cardiac toxicity. We wanted to evaluate the efficacy and safety of a new nonanthracycline regimen with trastuzumab.

METHODS: We randomly assigned 3222 women with HER2-positive early-stage breast cancer to receive doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel every 3 weeks (AC-T), the same regimen plus 52 weeks of trastuzumab (AC-T plus trastuzumab), or docetaxel and carboplatin plus 52 weeks of trastuzumab (TCH). The primary study end point was disease-free survival. Secondary end points were overall survival and safety.

RESULTS: At a median follow-up of 65 months, 656 events triggered this protocol-specified analysis. The estimated disease-free survival rates at 5 years were 75% among patients receiving AC-T, 84% among those receiving AC-T plus trastuzumab, and 81% among those receiving TCH. Estimated rates of overall survival were 87%, 92%, and 91%, respectively. No significant differences in efficacy (disease-free or overall survival) were found between the two trastuzumab regimens, whereas both were superior to AC-T. The rates of congestive heart failure and cardiac dysfunction were significantly higher in the group receiving AC-T plus trastuzumab than in the TCH group ($P < 0.001$). Eight cases of acute leukemia were reported: seven in the groups receiving the anthracycline-based regimens and one in the TCH group subsequent to receiving an anthracycline outside the study.

CONCLUSIONS: The addition of 1 year of adjuvant trastuzumab significantly improved disease-free and overall survival among women with HER2-positive breast cancer. The risk-benefit ratio favored the nonanthracycline TCH regimen over AC-T plus trastuzumab, given its similar efficacy, fewer acute toxic effects, and lower risks of cardiotoxicity and leukemia. (Funded

by Sanofi-Aventis and Genentech; BCIRG-006 ClinicalTrials.gov number, NCT00021255.).

2. A randomized phase III trial of Glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine.

Ciuleanu TE, AV Pavlovsky, G Bodoky, et al.

European J of Cancer, 2009;45(9): 1589-1596.

Abstract:

PURPOSE: There are currently no approved therapies for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. This Phase III trial evaluated the efficacy and safety of glufosfamide as compared with best supportive care (BSC) in this patient population.

METHODS: Patients were randomised to glufosfamide plus BSC or to BSC alone with baseline performance status as a stratification factor. The primary end-point was overall survival.

RESULTS: Three hundred and three patients were randomised: 148 to glufosfamide plus BSC and 155 to BSC alone. There was an 18% increase in overall survival for glufosfamide that was not statistically significant: hazard ratio (HR) 0.85 (95% confidence interval (CI) 0.66-1.08, p=0.19). Median survival was 105 (range 5-875) days for glufosfamide and 84 (range 2+ to 761) days for BSC. Grade 3/4 creatinine increase occurred in 6 patients on glufosfamide, including 4 with dosing errors.

CONCLUSION: These results suggest low activity of glufosfamide in this very refractory patient population.

3. Concomitant Docetaxel plus Gemcitabine (DG) vs Sequential Docetaxel followed by Gemcitabine in Anthracycline-Pretreated Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer Patients: A multicenter Phase III Trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG).

A. Tomova, R. Bartsch, T. Brodowicz, V. Tzekova, C. Timcheva, Chr. Zielinski.

Breast Cancer Res Treat, 2010; 119:169-176.

Abstract:

Docetaxel (D) plus gemcitabine (G) is an active combination in anthracycline pre-treated breast cancer. Impact of sequential administration of these drugs is unclear. This trial aimed to compare concomitant DG with sequential D --> G. Patients were randomised to eight cycles of gemcitabine 1,000

mg/m² on days 1 + 8 plus docetaxel 75 mg/m² on day 8, or 4 cycles of docetaxel 100 mg/m² on day 1, followed by four cycles of gemcitabine 1,250 mg/m² on days 1 + 8, in a 21-day schedule. Time to progression (TTP) was defined as primary endpoint; secondary endpoints were overall response rate (ORR), response duration (RD), overall survival (OS) and toxicity. Due to poor recruitment, the trial was terminated after 100 of a pre-planned 430 patients. Patient characteristics were well balanced. No significant difference was observed in terms of TTP, ORR, RD and OS. Grade 3/4 adverse events encompassed leucopenia (29 vs. 68%, P < 0.001), neutropenia (49 vs. 83%, P < 0.001) and febrile neutropenia (4 vs. 9%, n.s.), all favouring D --> G. No difference in efficacy was observed between concomitant and sequential treatment. D --> G produced significantly more episodes of haematological toxicity due to the administration of docetaxel at 100 mg/m² without GCSF support.

.....

4. Therapy of small cell lung cancer with emphasis on oral topotecan.

Robert Pirker, P. Berzinec, St. Brincat, **C. Timcheva** et al.

Lung cancer 2010; 70, 7-13.

Abstract:

Systemic chemotherapy plays the major role in the management of patients with small cell lung cancer. Cisplatin plus etoposide is the most widely used regimen and is considered as standard in patients with limited disease. Cisplatin plus irinotecan improved survival compared to cisplatin plus etoposide in a Japanese trial but failed to do so in two trials in Caucasians. Cisplatin plus topotecan had similar efficacy compared to cisplatin plus etoposide in patients with extensive disease. In the second-line setting, topotecan showed similar efficacy but better tolerability compared to cyclophosphamide, doxorubicin plus vincristine. Oral topotecan was as efficacious as its intravenous formulation and was shown to improve survival compared to best supportive care alone in patients previously treated with chemotherapy. Thus topotecan is considered as the standard second-line chemotherapy in patients with small cell lung cancer.

.....

5. Second-line targeted therapy of gastrointestinal stromal tumors. C.Timcheva.

Memo magazine of medical oncology, 2010; 3, 2:61-64.

Abstract:

The treatment of patients with unresectable or metastatic imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours is a big challenge. Primary resistance and secondary resistance are under investigation. Secondary resistance can

develop through various mechanisms, the most common being secondary KIT mutations in clonally expanded cancer cells. Effective standard treatment after failure of imatinib therapy is a small molecule tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Its efficacy is associated with the blockade of receptor tyrosine kinase signalling by KIT, PDGFRs, the three forms of the vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3), Fms-like tyrosine kinase-3 receptor (FLT3) and the receptor encoded by the ret proto-oncogene (RET). Sunitinib induced promising activity in a phase III study with imatinib-resistant patients: time to tumour progression 27.3 weeks for the sunitinib arm vs. 6.4 weeks for the placebo arm, median progression-free survival 24.1 vs. 6.0 weeks, objective response rate – 6.8 vs. 0 weeks. Salvage treatments for progressive disease following the therapy with sunitinib show clinical benefit in a minority of patients. ESMO recommends to include these patients in a clinical trial with new targeted compounds and new drug combinations

Keywords:Gastrointestinal stromal tumours (GISTs), Imatinib, Sunitinib, Resistance

6. Current standards in the treatment of metastatic breast cancer with focus on Lapatinib: a review by a Central European Consensus Panel.

Steger GG, Abrahámová J, Bacanu F, Brincat S, Brize A, Cesas A, Cufer T, Dank M, Duchnowska R, Eniu A, Jassem J, Kahán Z, Matos E, Padrik P, Pláte S, Pokker H, Purkalne G, **Timcheva C**, Tzekova V, Vyzula R, Zielinski CC.

Wien Klin Wochenschr. 2010 Jun;122(11-12):368-79.

Abstract:

In breast cancer, early detection as well as new developments in therapeutic options has resulted in less patients presenting with metastatic disease. However, about one-third of women with early stage breast cancer will eventually develop metastatic disease. Furthermore, approximately 20-30% of patients with breast cancer have tumors that overexpress human epidermal growth factor receptor (HER-2), which is associated with an aggressive tumor phenotype and poor prognosis. The identification of the HER-2 protein led to the development of highly effective therapeutics directed at this receptor. Trastuzumab, a recombinant, humanized, monoclonal antibody that binds to the extracellular domain of the HER-2 protein, has shown significant clinical benefit in metastatic and early-stage HER-2-positive breast cancer. Since the cancer recurs after adjuvant therapy in some women, and metastatic breast cancer eventually develops resistance to trastuzumab, there is a need for alternative treatment modalities to block HER-2 signaling. One of these treatment options is lapatinib, an orally active small molecule that inhibits the tyrosine kinases of HER-2 and the epidermal growth factor receptor type 1 (EGFR). In this consensus statement current treatment options in metastatic and locally advanced disease are discussed with a special focus on lapatinib.

7. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative.

Cherny NI, J Baselga, F de Conno, L Radbruch., et al.

Annals of Oncology, 2010; 21 (3):615-626.

Abstract:

BACKGROUND: Many patients in Europe do not receive adequate relief of pain because of excessive regulatory restrictions on the availability and accessibility of opioids. This is a major public health problem. The aim of the study is to evaluate and report on opioid availability and the legal and regulatory barriers to accessibility across the countries of Europe.

METHODS: European Society for Medical Oncology and European Association for Palliative Care national representatives reported data regarding survey of opioid availability and accessibility. Formulary adequacy is evaluated relative to the World Health Organization (WHO) essential drugs list and the International Association for Hospice and Palliative Care list of essential medicines for palliative care. Overregulation is evaluated according to the guidelines for assessment of national opioid regulations of the WHO.

RESULTS: Data were reported on the availability and accessibility of opioids for the management of cancer pain in 21 Eastern European countries and 20 Western European countries. Results are presented describing the availability and cost of opioids for cancer pain in each surveyed country and nine forms of regulatory restrictions.

Conclusions: Using standards derived from the WHO and International Narcotics Control Board, this survey has exposed formulary deficiencies and excessive regulatory barriers that interfere with appropriate patient care in many European countries. There is an ethical and public health imperative to address these issues.

Key words : cancer pain, Europe, laws and regulations, opioids

The authors declare no conflicts of interest:

Vigjilence Demiraj, Irena Laska, Alketa Ymeri	Albania
Richard Greil, Franz Zdrahal, Gabriela Kornek	Austria
Svetlana Petrovich	Belarus
Dirk Schrijvers, Simon Van Belle, Trudie van Iersel	Belgium
Semir Beslija	Bosnia–Herzegovina
Konstanta Timcheva , Irena Jivkova Hadjiiska Bildireva, Nikolay Yordanov	Bulgaria
Zrinka Mrsic-Krmpotic	Croatia
George Marcoullis, Barbara Pitsillides	Cyprus
Lubos Petruzela, Ondrej Slama	Czech Republic

Gedske Daugaard, Bodil Abild Jespersen Denmark
Simon Van Belle, Dirk Schriver, Trudie van Iersel Belgium
Eva Saliminen, Tarja Korhonen, Tarja Heiskanen, Tiina Saarto Finland
Saarto
et all.

8. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study.

Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF et al.

J Clin Oncol. 2009 Sep 20; 27(27):4522-9.

Abstract:

PURPOSE: To determine whether the combination of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and docetaxel significantly prolongs time to disease progression compared with docetaxel alone without an increase in cardiac toxicity in women with advanced breast cancer who had experienced relapse at least 1 year after prior adjuvant or neoadjuvant anthracycline therapy.

PATIENTS AND METHODS: This international, phase III study randomly assigned 751 patients to receive either docetaxel 75 mg/m² (n = 373) or PLD 30 mg/m² followed by docetaxel 60 mg/m² every 21 days (n = 378) and continued until disease progression or prohibitive toxicity. The primary end point was time to progression (TTP). Secondary end points were overall survival (OS), objective response rate (ORR), cardiac toxicity, and safety.

RESULTS: Treatment with PLD-docetaxel significantly improved median TTP from 7.0 to 9.8 months (hazard ratio [HR] = 0.65; 95% CI, 0.55 to 0.77; P = .000001) and the ORR from 26% to 35% (P = .0085). OS was similar between the two groups (HR = 1.02; 95% CI, 0.86 to 1.22). The incidence of grade 3 or 4 adverse events were similar (78% v 72%), although a higher incidence of hand-foot syndrome (24% v 0%) and mucositis/stomatitis (12% v 1%) were observed in the PLD-docetaxel combination. Protocol-defined left ventricular ejection fraction decreases and congestive heart failure were reported in 5% and 1% in both treatment arms, respectively.

CONCLUSION: The PLD-docetaxel combination was more effective than docetaxel alone in women with metastatic breast cancer who had experienced relapse at least 1 year after prior adjuvant anthracycline therapy without an increase in cardiac toxicity, although mucocutaneous toxicity was more common.

.....

9. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy.

Bodoky G, **Timcheva C**, Spigel DR, La Stella PJ, Ciuleanu TE, Pover G, Tebbutt NC.

Invest New Drugs. 2012 Jun; 30(3):1272-3.

Abstract:

Selumetinib is a potent, selective MEK inhibitor with efficacy in several tumor models. This study compared selumetinib with capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who had been pretreated with a gemcitabine-based regimen. In this randomized, multicenter phase II study (NCT00372944), patients received either 100 mg oral selumetinib twice daily or 1,250 mg/m² oral capecitabine twice daily for 2 weeks followed by a 1-week break, given in 3-weekly cycles. The primary endpoint was overall survival. In all 70 patients were randomized. The median survival was 5.4 months in the selumetinib group and 5.0 months in the capecitabine group (hazard ratio 1.03; two-sided 80% confidence interval $\square = \square 0.68, 1.57$; $P \square = \square 0.92$). Disease progression events occurred in 84% and 88% of patients in the selumetinib and capecitabine treatment groups, respectively. Gastrointestinal adverse events (nausea, vomiting and diarrhea) were commonly observed in both treatment groups. Other frequently reported adverse events were acneiform dermatitis and peripheral edema with selumetinib, and palmar-plantar erythrodysesthesia with capecitabine. There was no statistically significant difference in overall survival between selumetinib and capecitabine as second-line treatment in patients with advanced pancreatic cancer. Selumetinib was well tolerated with a manageable safety profile.

.....

10. The Role of Radionuclide Bone Scanning in the Management of Asymptomatic Patients with Early Breast Cancer (Stage T1a-c) and Bone Marrow Micro-metastases.

Sergieva, S¹, Alexandrova, E.², V.Nikolova³, **K.Timcheva** ⁴, S.Danon⁵
1,2,4,5 - Departments of Nuclear Medicine¹, Thoracic Surgery²,
Chemotherapy⁴, Cancer Control and National Cancer Registry⁵, National
Cancer Centre. Sofia, Bulgaria.

³Laboratory of Cytopathology and Histopathology, National Centre for
Haematology and Transfusiology, Sofia. Bulgaria

World J Nucl Med 2003; 2:116-121.

Abstract:

The presence of bone marrow micro-metastases (BM-MM) in women with early breast cancer is a significant biological factor for prognosis and

survival. This study was designed to investigate the role of radionuclide bone scanning as a diagnostic procedure for detection of bone metastases in patients of T1 stage breast cancer with BM-MM. Serial whole body bone scintigraphy was carried out in 100 patients (age range= 26-76 years; mean = 56 years) with T1a-c stage breast cancer for a period of 6-years following surgery. Occult tumour cells in bone marrow aspirates were detected by cytological and cytochemical analysis in 28 patients. Tumour size (T1a-c), axillary lymph node status, histological type, tumour grade and ER/PR receptor status were recorded in all patients. Chi-Square Analysis was used to evaluate statistical significance of these factors in the development of bone metastases. During the course of follow-up multiple bone metastases were detected on bone scans in 13 out of 28 patients (46,4%) with BM-MM and in 3 out of 72 patients (4.1%) without BM-MM. Analyses of results revealed that tumour size, clinical N-stage, histological type, tumour grade and ER/PR receptor status were not significant ($p > 0.05$), while presence of BM-MM was found to be highly significant ($p < 0.001$) for the development of osseous metastases in early breast cancer. Based on the results of the study it was concluded that early identification of BM-MM and bone scan when performed regularly may have an important role in the intensive follow-up and preventive therapy (with bisphosphonates) in T1 stage breast cancer. Recent studies have also supported their potential clinical application to stratify patients for adjuvant therapy.

Key words : Early breast cancer: Bone Marrow Micro-metastases, Bone scanning. Bone metastases.

11. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial.

Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. et al.

Arch Drug Inf. 2010 Sep; 3(3):45-53.

Abstract:

INTRODUCTION: Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) is used to treat symptomatic anaemia due to chemotherapy. A new r-HuEPO, Epoetin theta (Eporatio®), was investigated and compared to placebo and Epoetin beta in a randomised, double-blind clinical trial in adult cancer patients receiving platinum-based chemotherapy, using a fixed weekly starting dose of 20,000 IU Epoetin theta. The primary efficacy endpoint was the responder rate (complete Hb response, Hb increase ≥ 2 g/dL).

RESEARCH DESIGN AND METHODS: 223 patients were randomised to s.c. treatment for 12 weeks with either Epoetin theta ($n = 76$) once per week, Epoetin beta ($n = 73$) three times per week or placebo ($n = 74$). The starting dose was 20,000 IU once weekly Epoetin theta or 450 IU/kg(BW) per week Epoetin beta administered in 3 equal weekly doses.

RESULTS: In the Epoetin theta group were significantly more responders than in the placebo group (65.8 vs. 20.3%, $P < 0.0001$). Epoetin beta was

also more effective than placebo (71.2 vs. 20.3%, $P < 0.0001$). The mean weekly dose at the time of complete Hb response was lower in the Epoetin theta group (30,000 IU) than in the Epoetin beta group (42,230 IU). Epoetin theta was clearly more effective than placebo.

CONCLUSION: This small study showed, that Epoetin theta is a safe and effective treatment of symptomatic anaemia due to platinum-based chemotherapy in cancer patients.

.....

12. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study.

Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E. et al.

J Clin Oncol. 2005 Sep 1; 23(25):5960-72.

Abstract:

PURPOSE: To evaluate the effect on survival and quality of life of maintaining hemoglobin (Hb) in the range of 12 to 14 g/dL with epoetin alfa versus placebo in women with metastatic breast cancer (MBC) receiving first-line chemotherapy.

PATIENTS AND METHODS: Eligible patients were randomly assigned to receive epoetin alfa 40,000 U once weekly or placebo for 12 months. Study drug was initiated if baseline Hb was $< \text{ or } = 13 \text{ g/dL}$ or when Hb decreased to $< \text{ or } = 13 \text{ g/dL}$ during the study. The primary end point was 12-month overall survival (OS).

RESULTS: The study drug administration was stopped early in accordance with a recommendation from the Independent Data Monitoring Committee because of higher mortality in the group treated with epoetin alfa. Enrollment had been completed, with 939 patients enrolled (epoetin alfa, $n = 469$; placebo, $n = 470$). Most patients had Hb more than 12 g/dL at baseline (median Hb, 12.8 g/dL) or during the study. From the final analysis, 12-month OS was 70% for epoetin alfa recipients and 76% for placebo recipients ($P = .01$). Optimal tumor response and time to disease progression were similar between groups. The reason for the difference in mortality between groups could not be determined from additional subsequent analyses involving both study data and chart review.

CONCLUSION: In this trial, the use of epoetin alfa to maintain high Hb targets in women with MBC, most of whom did not have anemia at the start of treatment, was associated with decreased survival. Additional research is required to clarify the potential impact of erythropoietic agents on survival when the Hb target range is 10 to 12 g/dL.

13. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer.

Barrios CH, Liu MC, Lee SC, Vanlemmens L, Ferrero JM, Tabei T, Pivot X, Iwata H, Aogi K, Lugo-Quintana R, Harbeck N, Brickman MJ, Zhang K, Kern KA, Martin M. et al.

Breast Cancer Res Treat. 2010 May;121(1):121-31.

Abstract :

This multicenter, randomized, open-label phase III trial (planned enrollment: 700 patients) was conducted to test the hypothesis that single-agent sunitinib improves progression-free survival (PFS) compared with capecitabine as treatment for advanced breast cancer (ABC). Patients with HER2-negative ABC that recurred after anthracycline and taxane therapy were randomized (1:1) to sunitinib 37.5 mg/day or capecitabine 1,250 mg/m² (1,000 mg/m² in patients >65 years) BID on days 1-14 q3w. The independent data-monitoring committee (DMC) determined during the first interim analysis (238 patients randomized to sunitinib, 244 to capecitabine) that the trial be terminated due to futility in reaching the primary endpoint. No statistical evidence supported the hypothesis that sunitinib improved PFS compared with capecitabine (one-sided P = 0.999). The data indicated that PFS was shorter with sunitinib than capecitabine (median 2.8 vs. 4.2 months, respectively; HR, 1.47; 95% CI, 1.16-1.87; two-sided P = 0.002). Median overall survival (15.3 vs. 24.6 months; HR, 1.17; two-sided P = 0.350) and objective response rates (11 vs. 16%; odds ratio, 0.65; P = 0.109) were numerically inferior with sunitinib versus capecitabine. While no new or unexpected safety findings were reported, sunitinib treatment was associated with higher frequencies and greater severities of many common adverse events (AEs) compared with capecitabine, resulting in more temporary discontinuations due to AEs with sunitinib (66 vs. 51%). The relative dose intensity was lower with sunitinib than capecitabine (73 vs. 95%). Based on these efficacy and safety results, sunitinib should not be used as monotherapy for patients with ABC.

14. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer.

Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. et al.

Abstract:

PURPOSE: Cross-talk between human epidermal growth factor receptors and hormone receptor pathways may cause endocrine resistance in breast cancer. This trial evaluated the effect of adding lapatinib, a dual tyrosine kinase inhibitor blocking epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), to the aromatase inhibitor letrozole as first-line treatment of hormone receptor (HR) -positive metastatic breast cancer (MBC).

PATIENTS AND METHODS: Postmenopausal women with HR-positive MBC were randomly assigned to daily letrozole (2.5 mg orally) plus lapatinib (1,500 mg orally) or letrozole and placebo. The primary end point was progression-free survival (PFS) in the HER2-positive population. Results In HR-positive, HER2-positive patients (n = 219), addition of lapatinib to letrozole significantly reduced the risk of disease progression versus letrozole-placebo (hazard ratio [HR] = 0.71; 95% CI, 0.53 to 0.96; P = .019); median PFS was 8.2 v 3.0 months, respectively. Clinical benefit (responsive or stable disease \geq 6 months) was significantly greater for lapatinib-letrozole versus letrozole-placebo (48% v 29%, respectively; odds ratio [OR] = 0.4; 95% CI, 0.2 to 0.8; P = .003). Patients with centrally confirmed HR-positive, HER2-negative tumors (n = 952) had no improvement in PFS. A preplanned Cox regression analysis identified prior antiestrogen therapy as a significant factor in the HER2-negative population; a nonsignificant trend toward prolonged PFS for lapatinib-letrozole was seen in patients who experienced relapse less than 6 months since prior tamoxifen discontinuation (HR = 0.78; 95% CI, 0.57 to 1.07; P = .117). Grade 3 or 4 adverse events were more common in the lapatinib-letrozole arm versus letrozole-placebo arm (diarrhea, 10% v 1%; rash, 1% v 0%, respectively), but they were manageable.

CONCLUSION: This trial demonstrated that a combined targeted strategy with letrozole and lapatinib significantly enhances PFS and clinical benefit rates in patients with MBC that coexpresses HR and HER2.

.....
15. Bone scintigraphy in the monitoring of treatment effect of bisphosphonates in bone metastatic breast cancer.

Chavdarova L, Piperkova E, Tsonevska A, **Timcheva K**, Dimitrova M.
Clinic of Nuclear Medicine, National Hospital of Oncology, Sofia, Bulgaria.

Abstract:

PURPOSE: The aim of this retrospective study was to assess the possibilities of whole-body bone scintigraphy (WB BSc) in the monitoring of the effect of

biphosphonate treatment in patients with breast cancer and bone metastases.

PATIENTS AND METHODS: 51 breast cancer patients with bone metastases, aged from 33 to 73 years, were included. WB BSc was performed on a Siemens DIACAM gamma camera, 2-4 h after i.v. injection of 740 MBq ^{99m}Tc-MDP, before the start of the biphosphonate treatment (baseline scintigraphy) with zoledronic acid (Zometa) and at least 6 months thereafter (control scintigraphy) in order to avoid the "flare" effect.

RESULTS: At the baseline WB BSc 41 (80.4%) patients presented with multiple (over 3) bone metastatic lesions, 9 (17.6%) patients with single (up to 3) lesions and 1 (1.96%) patient with a solitary bone metastasis. All bone metastases had osteoblastic appearance. At the control scintigraphy 4 (8%) patients showed complete therapeutic response (CR; no bone lesions were visualized); 21 (41%) patients partial response (PR; decrease in the number and the intensity of the lesions); 16 (31%) patients stable bone lesions (SD; no change in the number or the intensity of the bone metastases); and 10 (20%) patients showed disease progression (PD).

CONCLUSION: WB BSc is a reliable functional imaging modality for assessment of the biphosphonate therapeutic effect and an important method in the multimodal treatment planning of breast cancer patients.

Key words: biphosphonates, bone metastases, bone scintigraphy, breast cancer, zoledronic acid.

.....

Публикации в български списания

16. Ролята на нуклеарно-медицинските методи за установяване на множествена лекарствена резистентност при болни с карцином на млечната жлеза.

С. Сергиева, **К. Тимчева**, И. Трифонова, Е. Хараламбиева

Studia Oncologica, 2000, 2, 81-90.

Резюме:

Неуспехът при лечението на туморните образувания често е резултат на съществуващата първична или на придобита резистентност, която се развива по време на терапията с цитостатични средства. Една от нейните форми е т.нар. множествена лекарствена резистентност (MultiDrug Resistance - MDR). Тази форма на лекарствена резистентност е обусловена от множество фактори като експресията на Р-гликопротеин (Рдр) и на Multidrug Resistance - associated Protein (MRP), **наличието** на "efflux"- помпа, понижаване на целуларната топоизомераза II, повишаване на вътреклетъчния глутатион.

Цел на настоящето проучване е установяване ролята на ^{99m}Tc-MIBI сцинтиграфията като един функционален метод за определяне наличието

на MDR при неоадювантна химиотерапия (ХТ) на пациентки с карцином на млечната жлеза.

Изследвани са 10 жени с това заболяване, на възраст от 38 до 65г., ср.54,3 г. От тях 3 бяха в II, 3 - в III, 4 - в III клиничен стадий според TNM класификацията. Туморотропната сцинтиграфия беше осъществена преди и след провеждане на II курса неоадювантна ХТ. Беше използван ^{99m}Tc-MIBI с радиоактивност от 740 до 925 MBq, инжектиран i.v. болусно в противоположния по отношение на първичния тумор горен крайник. Беше проведена двуфазна динамична сцинтиграфия в продължение на 42 мин. и SPECT-изследване 60 минути след апликацията на РФ на ротационна гама камера. Беше определен индекс на натрупване на РФ като съотношение брой импулси/пиксел в зоните на интерес (ROI) в областта на първичния тумор и симетрична здрава зона (Т/Ф).

Бяха визуализирани всички първични тумори, като индексът Т/Ф преди ХТ беше 137- 206%, ср. 175%, а след ХТ: 126%-180%, ср.160%. Регионални л. възли бяха изобразени при 6 болни, супраклавикуларни-при 2, костни метастази - при 2, белодробни и чернодробни - при 2 случая. Клинични и сцинтиграфски данни за наличие на вродена MDR бяха установени при 3 случая, при 1 - частично повлияване от ХТ, при 6 болни беше отчетен много добър терапевтичен ефект. В заключение ^{99m}Tc-MIBI сцинтиграфията е полезен функционален метод за установяване на MDR, прогнозиране и проследяване ефекта от приложената ХТ.

.....

17. РАДИОНУКЛИДЕН МЕТОД ЗА ОЦЕНКА НА РАННИТЕ КАРДИОТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТРАДИКЛИНИ - НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ

А. Цоневска, С. Сергиева, **К. Тимчева**, Е. Пиперкова
НСБАЛО – София

Онкологос, 2001, 3-4, 55-58.

Резюме:

Антрациклиновите химиотерапевтици играят важна роля в терапията на туморите поради своята висока ефективност, като в същото време причиняват увреждания на здравите тъкани и органи, най-значимо от които е тяхната кардиотоксичност. Цел на проучването е установяване ролята на миокардната сцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI за диагноза на ранните токсични ефекти при лечение с антрациклини.

Материал и метод: Изследвани са 28 пациентки с авансирал карцином на гърдата преди и след 2 курса хиотерапия: CMF/n8/ и FEC/n20/. Приложени са ЕКГ, ЕхоКГ и миокардна сцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI за оценка на миокардния виталитет.

Резултати: Пациентките, лекувани с CMF показаха нормални резултати от всички изследвания преди и след терапията, с FEC терапия 12 пациентки имаха нормални резултати преди и след лечението, 2 пациентки имаха абнормна ... намален виталитет след лечението, 5

пациентки показаха само намален виталитет без промяна при останалите показания и 1 пациентка имаше абнормна ЕхоКг при запазен виталитет. Заключение: Началните резултати от проучването показаха, че приложения метод е високо чувствителен и лесно приложим. При пациентите, които се лекуват с антрациклини диагнозата на ранните кардиотоксични ефекти ще се намали от развитие на късна кардиотоксичност чрез корекция в терапията и прилагане на кардиопротектори.

Ключови думи: антрациклини, кардиотоксичност, ^{99m}Tc -MIB1.

.....

18. ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ БОЛНИ С КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

К. Тимчева, С.Сергиева, И.Трифенова, И.Гаврилов, Е.Пиперкова, С.Поповска*

Национална специализирана болница за активно лечение по онкология – София, *МБАЛ - гр. Плевен

Съвременна медицина, 2003, 2, 3-5.

Резюме:

Една от причините за неуспеха на цитостатичното лечение е множествената лекарствена резистентност (multidrug resistance - MDR) - първична или придобита вследствие на проведена химиотерапия. Фактът, че ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitril (^{99m}Tc -MIBI) е субстрат на Pgp, определя възможността да се оцени MDR чрез сцинтиграфия с този радиофармацевтичен препарат. Допълнително е проведено имунохистохимично определяне на експресията на Pgp. В проучването са включени 24 жени с карцином на млечната жлеза. ^{99m}Tc -MIBI сцинтиграфията е провеждана преди и след курсовете химиотерапия (неoadювантна или палиативна). Установена е много добра корелация между обективния отговор след химиотерапия и резултатите от ^{99m}Tc -MIBI - T/V индексът е редуциран с повече от 0,20 във всички случаи с клиничен отговор. Тези данни потвърждават възможността да се използва ^{99m}Tc -MIBI сцинтиграфията като надежден метод за определяне на MDR in vivo. Имунохистохимичното определяне на Pgp може да се използва за диагностика на MDR в допълнение към сцинтиграфията.

По всяка вероятност провеждането на 2-3 курса антрациклин-съдържаща химиотерапия не би могло да индуцира MDR.

Ключови думи: карцином на млечната жлеза, химиотерапия, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI.

.....

19. Лекарствена резистентност при злокачествени тумори - фундаментални и клинични аспекти

К.Тимчева, И. Пъжева, Д. Тодоров

Резюме:

Разгледани са основните форми на лекарствена резистентност при злокачествени тумори. Особено внимание е отделено на най-разпространената и добре проучена форма - множествената лекарствена резистентност (MDR). Дадени са съвременните представи за механизмите на нейното възникване и преодоляване на молекулно равнище. Представена е класификация на изучените до момента модификатори на множествената лекарствена резистентност в съответствие с химическата им принадлежност и основно биологично действие. Описани са и някои форми на атипична MDR, като промени в експресията или нивата на активност на ензима топоизомераза II и ензимите, участващи в глутатионовия метаболизъм, както и възможностите за модулирането им. Във връзка с резистентността е разгледано и явлението колатерална чувствителност. Очертани са и някои от по-новите подходи за преодоляване на лекарствената резистентност при тумори. Обобщени са данните за клиничното приложение на най-перспективните модулатори. Представени са известните досега данни по проблема множествена лекарствена резистентност за различни видове злокачествени тумори.

.....

20. ESMO клинични препоръки.

Миленкова, Цв., К. Тимчева

Studia Oncologica, 2002,4:74-104.

Резюме:

Определение

Остро гадене и повръщане - в първите 24 ч. след химиотерапията
Късно гадене и повръщане - повече от 24 ч. след химиотерапията
Предшестващо гадене и повръщане - дни или часове преди химиотерапията

Изключване на други причини за гадене и повръщане

Радиотерапия, радиосенсибилизатори, инфекция, метаболитни разстройства, електролитен дисбаланс, констипация, гастроинтестинална обструкция, кахексия, метастази (мозък, черен дроб, кости), паранеопластичен синдром, други еметогенни медикаменти (опиоиди, антибиотици, противогъбични средства, амифостин).

Относителен еметогенен потенциал на химиотерапията

Висок ; Среден до висок ; Нисък до среден.

.....

21. РЕЗУЛТАТИ ОТ КОМПЛЕКСНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

И. Гаврилов, **К. Тимчева**, А. Чакърлова, И. Трифонова, М. Атанасова

Специализирана болница за активно лечение по онкология - ЕАД, София

Съвременна медицина, 2002, 1, 3-7.

Резюме:

Проследен е ефекта от комплексното лечение при 143 болни, оперирани за рак на млечната жлеза през периода м. май 1994 — м. октомври 1996 год. Разпределението на болните по стадии, възрастови групи, както и по хормонална чувствителност са типични за тази локализация. Три основни цитостатични комбинации са прилагани като пред- и следоперативна химиотерапия. Резултатите от неoadювантната (първична) химиотерапия са не удовлетворителни поради малкия брой проведени курсове на лечение (2-3). Времето за наблюдение на болните е 5 год. Средната 5-годишна преживяемост е 79,7%. За малка група от тези болни (33) са известни продължителността на светлия период и преживяемостта в зависимост от начина на метастазиране. С най-добра прогноза е разпространението на заболяването в меките тъкани.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, адювантна химиотерапия, неoadювантна химиотерапия, метастази.

.....

22. СВОБОДЕН ОТ ЗАБОЛЯВАНЕ ИНТЕРВАЛ ПРИ ТРОЙНО НЕГАТИВНИЯ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

М. Таушанова, Н. Митева, С. Вълев, Ел. Кръстева, Ив. Гаврилов, **К. Тимчева**

Клиника по химиотерапия, СБАЛО - ЕАД, София

Онкология, 2007, 2, 29-31.

Резюме:

Карциномът на млечната жлеза е хетерогенно заболяване. Изборът на лечебен подход зависи от предиктивни и прогностични фактори, от разпространението на болестта, клиничната симптоматика, общото състояние на пациента, преживяемостта, времето до очакван отговор от лечението, съобразяване с качеството на живот и не на последно място - от взаимоотношенията лекар - пациент. Съгласно препоръките на St. Gallen за лечение на ранен карцином на млечната жлеза като един от най-важните прогностични/ предиктивни маркери се определя статуса на ER, PR и HER2. Лечението на болните с отрицателни ER, PR, HER2 (тройно негативен карцином) поставя голямо предизвикателство пред онколога и в частност химиотерапевта.

Липсата на отговор към ендокринна терапия налага обособяването на тройно негативния карцином в самостоятелна група, обхващаща около 15% от болните с карцином на гърдата. Наблюденията сочат, че при

тези болни рискът от рецидив и професия на заболяването е по-голям в сравнение с болните, показващи хормонална чувствителност.

Ключови думи: тройно негативен карцином на млечна жлеза, туморносупресорни гени, молекулярен профил, свободен от заболяване интервал (СЗИ), химиотерапия.

.....

23. ТЕРАПЕВТИЧЕН ЕФЕКТ ОТ КОМБИНАЦИЯТА ВИНОРЕЛБИН + 5-ФУ ПРИ БОЛНИ С МЕТАСТАЗИРАЛ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА, ПРОГРЕСИРАЛИ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С АНТРАЦИКЛИНИ И ТАКСАНИ

Тимчева, К., С. Вълев, Н. Митева, Ел. Кръстева, М. Таушанова, И. Трифонова, В. Маринова, Г. Куртева, М. Атанасова
Специализирана болница за активно лечение по онкология, Клиника по химиотерапия

Онкология, 2008, 36, 3, 30-33.

Резюме:

Лечението с антрациклини и таксани е широко застъпено в препоръките на европейски и американски организации по клинична онкология за адювантно лечение на карцинома на млечната жлеза. Същите цитостатици се прилагат и като първа и втора линия химиотерапия при метастазирало заболяване в зависимост от проведената предшестваща терапия. Нерешен проблем остават болните, прогресирали след лечение с антрациклини и таксани. Липсват ясни правила за тяхното лечение след прогресия. Една от възможностите е приложение на винка алкалоида винорелбин.

Целта на това ретроспективно изследване е да се оцени ефекта от лечението с комбинацията винорелбин +5-ФУ+/- калциев фолинат (1-8 ден) на болни с метастазирал карцином на млечната жлеза, прогресирали след лечение с антрациклини и таксани.

В Клиника по химиотерапия при СБАЛО - ЕАД за двегодишен период са проследени 57 болни с метастазирал карцином на млечната жлеза, лекувани с посочената комбинация. След провеждане на средно 5 курса лечение (3-12) са постигнати клинични ремисии при 37% от болните, отчетеното време до прогресия на заболяването е 10.2 месеца, (2.2 - 18)/. Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е хематологична токсичност, засягаща предимно белия кръвен ред. Нито една болна не е прекъснала лечение поради нежелани лекарствени реакции.

Извод: Комбинацията винорелбин+5-ФУ е достъпна, добре поносима, подходяща за провеждане в амбулаторни условия и сравнима по ефективност с подобни цитостатични комбинации, прилагани след прогресия при болни, резистентни на антрациклини и таксани.

Ключови думи: карцином на млечната жлеза, винорелбин. метастатична болест, антрациклини, таксани.

.....

24. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА КРЕАТИНИНОВИЯ КЛИРЪНС ПРИ БОЛНИ С КОСТНА МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ, ЛЕКУВАНИ СЪС ЗОМЕТА

К.Тимчева, С. Вълев, В.Маринова, М. Таушанова, Г.Куртева, М. Атанасова, Н.Митева, И. Трифонова

Специализирана болница за активно лечение по онкология, Клиника по химиотерапия

Онкология, 2008, 36, 3, 13-16.

Резюме:

Лечението с бифосфонати е основен терапевтичен подход при поява на костни метастази от различни солидни тумори. Костната метастатична болест засяга значителен процент (около 70%) от болните с карцином на млечната жлеза. Целта на лечението с бифосфонати е да намали честотата на скелетно свързаните усложнения и да отсрочи тяхната поява. Лечението се провежда ежемесечно, интравенозно, без прекъсване. Ето защо безопасността е основно изискване за провеждане на това продължително лечение.

В Клиника по химиотерапия на СБАЛО са проследени 50 болни с карцином на млечната жлеза и метастазиране в костите, лекувани със Зомета 4 мг и.в. ежемесечно. В 88% от случаите е постигнато стабилизиране на заболяването. Не са установени отклонения в показателите, характеризиращи бъбречната функция. Не се е наложило прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции.

Извод: Лечението със Зомета при болни с карцином на млечната жлеза с костни метастази е безопасно и води до стабилизиране на заболяването при по-голямата част от лекуваните болни.

Ключови думи: бифосфонати, костни метастази, Зомета, карцином на млечната жлеза.

25. ОСОБЕНОСТИ В ЛЕЧЕНИЕ НА ТРОЙНО НЕГАТИВНИЯ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЕЛЕЗА

М. Таушанова, **К. Тимчева**, С. Вълев

Клиника по химиотерапия , СБАЛО - ЕАД, София

Онкология, 2010, 2, 53-58.

Резюме:

Карциномът на млечната жлеза е заболяване с разнородна молекулярна и клетъчна характеристика, което го разделя на няколко подтипа: basal like, TNBC - тройно негативен карцином на млечната жлеза, HER2 -позитивен, luminal A и B. Те се отличават както по начина си на клинично протичане, така и по чувствителността към лечение. Честотата на TNBC е между 10% и 15%. От хистологичните видове преобладава инвазивният дуктален карцином. В 90% от туморите има наличие на BRCA1 мутация. TNBC се характеризира с ранни рецидиви в първите 3 години от диагнозата , по- висока честота на висцералните метастази. Основните медикаменти за лечението му са антрациклините, таксаните, иксабепилон, платина и биологичните агенти. До момента няма утвърдена стандартна неoadювантна и адювантна терапия. Това се отнася и за лечението на метастатичното заболяване. Нов етап е

приложението на таргетни медикаменти. Предвид експресията на EGFR, p53, цитокератин и др., използването на EGFR-блокери, ангиогенни и PARP-инхибитори е стъпка напред в лечението. Напоследък голям е интересът към изследването на андрогенните рецептори в естроген негативните жени. Отговорът относно ефекта от приложението на андрогенната терапия ще се получи от резултатите от настоящите и бъдещи клинични изпитвания.

Ключови думи: тройно негативен карцином на млечната жлеза, инвазивен дуктален карцином, BRCA1-мутации.

26. ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ HER2 ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

К. Тимчева, М. Таушанова, С. Вълев

Клиника по химиотерапия, СБАЛО - ЕАД, София

Онкология, 2010, 2: 47-52.

Резюме:

Около 20% от болните с карцином на млечната жлеза са със свръхекспресия на HER2 (EgъB2) - трансмембранен тирозин-киназен рецептор. Активирането му води до сигнална трансдукция и активиране на клетъчната пролиферация, процесът на метастазизиране, ангиогенеза. През 1990 г. беше открито хуманизираното моноклонално антитяло трастузумаб, инхибиращо извънклетъчния участък на рецептора. Много клинични проучвания показват добрия терапевтичен ефект на комбинацията трастузумаб + химиотерапия при метастазирал карцином на млечната жлеза. Четири големи адювантни клинични проучвания сравняват ефекта на трастузумаб + химиотерапия със самостоятелно приложение на химиотерапия. Всички те показват подобряване на свободната от заболяване и общата преживяемост в комбинираните рамена. Представени са и резултатите от клинични проучвания - първа и втора линия лечение при метастазирало заболяване. Обсъждат се следващите възможности за терапевтични въздействия при прогресия на лечение с трастузумаб: лапатиниб + трастузумаб, лапатиниб + капецитабин, нератиниб, лечение с TDM1. Ключови думи: карцином на млечната жлеза, рецептор за епидермален растежен фактор, тирозинкиназен инхибитор.

27. ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ МАРКЕРИ ПРИ БОЛНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

С. Вълев, М. Таушанова, **К. Тимчева**

Клиника по химиотерапия, СБАЛО – ЕАД

Онкология 2010, 2:34-46.

Резюме:

Ракът на млечната жлеза е твърде хетерогенно заболяване с големи различия в клиничния ход и отговора спрямо прилаганото системно

лечение. Това е факт, който определя нуждата от откриване на конкретни биомаркери, които биха помогнали в определянето на прогнозата и чувствителността на всеки конкретен случай към даден вид лечение. Значението на тези маркери нараства значително и в контекста на факта, че в момента наблюдаваме навлизането на редица нови агенти в системното лечение на РМЖ. Тези от тях, които доказват стойността си при лечението на метастазирало заболяване неимоверно навлизат като терапевтична алтернатива и в адювантен аспект. Идентифицирането на предиктивни маркери за ефекта от прилагането им би довело до още по-драстично намаляване на смъртността от рака на гърдата, който е първа по ред причина за смъртност от злокачествени заболявания при жените.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, предиктивни маркери, прогностични маркери.

.....

28. ЗНАЧИМОСТ НА РЕДКИТЕ ХИСТОЛОГИЧНИ ВИДОВЕ. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ, 2005-2009 г.

И. Гаврилов, Н. Димитрова, **К. Тимчева**, Б. Христов, И, Гаврилова - СБАЛО-ЕАД, гр. София

Онкология , 2013, 1 , 20-24.

Резюме:

Редки тумори на рак на млечната жлеза са хистологичните типове: болест на Пейджет, специални форми на аденокарцином, метапластичен карцином, карцином тип „слюнчена жлеза" и саркоми, които имат заболяемост под 6/100 000. Поради ниската им честота досега те не са систематично разглеждани отделно относно диагностика, лечение и преживяемост.

Целта е да се опишат редките тумори при рака на млечната жлеза по възраст, стадий, грейд, хормонални и HER2 рецептори, както и да се анализира преживяемостта.

Материал и методи: Използвани са данните от НРР за периода 2005-2009 г. Всички случаи са разделени на редки и чести морфологични видове и групите са сравнени по отделните им характеристики. Анализът на преживяемостта е по метод на Лайф тейбъл.

Резултати: Анализирани са 17042 случаи на рак на гърдата при жените, диагностицирани през 2005-2009 г., от които 922 (5.4%) са редки. Установи се, че редките тумори имат по-добра 5-годишна преживяемост, по-чести са във възрастовите групи 15-29 и над 60 г., откриват се по-често в по-ранен стадий (първи стадий - 32,9% спрямо 26,3% за честите морфологични видове, $p < 0,0001$) и са локализирани предимно в централни и медиални квадранти. Редките тумори са по-често естроген и прогестерон положителни, отколкото отрицателни, с по-нисък грейд (G1 и G2) и по-рядко HER2 положителни в сравнение с другата група. Това, от своя страна, корелира с по-добрата прогноза и преживяемост при тях. Изводи: При диагностициране и лечение клиницистът и патологът трябва да имат индивидуален подход към всеки отделен случай с редки тумори

на млечната жлеза, които имат по-манифестна клинична изява, по-добър отговор на комплексното лечение, а оттам и по-добра прогноза. Ключови думи: рак на млечната жлеза, редки хистологични видове, преживяемост.

.....

29. ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ КЛЕТКИ ПРИ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА. НАРАСТВАЩО ЗНАЧЕНИЕ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

С. Вълев, К.Тимчева

Клиника по химиотерапия, Специализирана болница за активно лечение по онкология, София

Онкология, 2008, 36, 4, 13-23.

Резюме:

Ракът на млечната жлеза е най-често диагностицираният злокачествен тумор при жени. След карцинома на белия дроб ракът на млечната жлеза е втората по честота причина за смърт при жените вследствие на онкологично заболяване. Заболеваемостта показва стабилна тенденция към нарастване, особено в Европейските държави и Северна Америка. Увеличената заболеваемост определя и нуждата от подобряване на подходите за диагностициране, лечение за проследяване на заболяването. Независимо от ранното откриване и радикалното хирургично лечение близо една трета от болните, диагностицирани в стадии I-III, развиват метастатичен процес. Познанията за биологията на рака на млечната жлеза и неговата клинична еволюция се задълбочи значително в последното десетилетие. Фактът, че дори в най-ранните стадии би могло да се докаже наличие на туморни клетки в костния мозък и периферната циркулация, хвърля съвсем различна светлина върху разбирането ни за еволюцията на заболяването.

Въпреки, че мнението на някои от водещите изследователи в областта е, че нивата на циркулиращите туморни клетки трябва да се ползват за стратифициране на пациентите с метастазирал рак на млечната жлеза в различни рискови категории, няма почти никакви данни за ползата от определянето им при ранен рак на млечната жлеза. Необходими са допълнителни проучавния в тази насока.

Ключови думи: циркулиращи туморни клетки, рак на млечната жлеза, мамоглобин.

.....

30. Циркулиращи туморни клетки при рак на млечната жлеза. Приложение на молекулярните методи в клиничната практика

Спартак Вълев, Даниела Дачева, Атанаска Миткова, Маргарит Таушанова, Ваньо Митев, Радка Кънева, Константа Тимчева.

Studia Oncologica, 2013, 5, 1, 40-60.

Резюме:

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) е най-често диагностицираният злокачествен тумор при жени, освен това е първа по честота причина за смърт при жените вследствие на онкологично заболяване. Заболеваемостта показва стабилна тенденция към нарастване особено в Европейските държави и Северна Америка. В момента е приета широко хипотезата, че метастазирало заболяване се развива на базата на дисеминация на туморни клетки още в ранните стадии. Циркулиращите туморни клетки (ЦТК) са клетки, които присъстват в периферната кръв и притежават антигенните или генетични характеристики на специфичен тип тумор. Вземането на материал за изследване на нивата на ЦТК е бърза и сравнително безболезнена процедура, наречена още „течна биопсия“. Тя може да се извършва многократно в различни отправни моменти от лечението или проследяването на заболяването. Все още няма клинични проучвания, които недвусмислено да показват, че активното използване на тестове за ЦТК в практиката води до увеличаване на преживяемост или подобро качество на живот при пациентки с МРМЖ. Първото проучване за ролята на ЦТК като прогностичен маркер при пациентки с МРМЖ в България бе започнато през 2010 г. от нашия екип в рамките на текущ научноизследователски проект „Проследяване нивата на циркулиращи туморни клетки (ЦТК) при болни с метастазирал карцином на гърдата - прогностично и предиктивно значение“

Този обзор разглежда наличната до момента литература относно същността, методиката за доказване и клиничното значение на ЦТК при метастазирал рак на млечната жлеза и представя дизайна на нашето клинично проучване.

Ключови думи: циркулиращи туморни клетки (ЦТК), метастазирал рак на млечна жлеза, прогностични фактори, полимеразна верижна реакция след обратна транскрипция (ПВРОТ).

31. Биологична и молекулярна характеристика, диагностика и лечение на тройно негативния карцином на млечната жлеза

Маргарита Таушанова, **Константа Тимчева**, Спартак Вълев

Клиника по медицинска онкология - СБАЛО, София

Studia Oncologica, 2013, v.5, 1, 61-92.

Резюме:

Карциномът на млечната жлеза е проблем със социална значимост. Честотата му непрекъснато нараства, което налага неговото задълбочено изследване. С прилагането на имунохистохимични и генетични изследвания се постигна определяне на няколко молекулярни субтипа карцином на млечната жлеза. Един от тях е тройнонегативният (ТНКМЖ) с ER, PR и HER2 негативен статус. Той се отличава с изключително голяма хетерогенност по отношение на молекулярната и генетичната си характеристика. ТНКМЖ има по-агресивно протичане в сравнение с другите подтипове рак на млечната жлеза. Проявява се с ранни рецидиви, чести висцерални метастази, кратка обща преживяемост. Тези особености налагат по-детайлното му изследване. ТНКМЖ се разделя на няколко субтипа със специфична имунохистохимична и генетична характеристика. Откриването на нови молекулярни маркери подпомага задълбоченото му изучаване, уточняване прогнозата на заболяването, начина и вида на провежданата терапия. Вникването в генетичните и молекулярни характеристики на

ТНКМЖ е свързано с въвеждане на нови видове таргетни терапии, индивидуализиране на лечението, което ще доведе до по-добри терапевтични резултати при този агресивен тип рак на млечната жлеза. Ключови думи: Тройно негативен карцином на млечната жлеза, молекулярни субтипове, молекулярни маркери, генетични изследвания, имунохистохимични изследвания, таргетна терапия.

.....

32. СЦИНТИМАМОГРАФИЯТА В ДИАГНОСТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ НА ПРЕДОПЕРАТИВНОТО СТАДИРАНЕ ПРИ РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Е.Пиперкова, З. Гаранина **К.Тимчева**, Л.Гочева, В. Златков, А. Милев, А.Михова

Транспортна медицина XXVI/2004/39

Резюме:

Социалната значимост на непрекъснатото подмладяване на рака на млечната жлеза от една страна и ограничените параметри на клиничното изследване, скрининговите програми с мамография и/или ехография...с тънкоиглена аспирационна биопсия от друга, налагат нуклеарно-медицинските изследвания с техния молекулярно-метаболичен механизъм на изобразяване като важен диагностичен и прогностичен критерий. Ето защо цел на настоящето съобщение е определяне на клинично-диагностичната точност и място на сцинтимамографията (СМГ) с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ или $^{99m}\text{Tc-Tf}$ в диагностичния алгоритъм на предоперативното стадиране при болни с рак на млечната жлеза. Сцинтимамография с туморотропни радиофармацевтици /РФП/ е проведена при 70 жени с неустановени от клиничното изследване, мамографията, ехографията и тънкоиглената аспирационна биопсия категорични данни за рак на млечната жлеза /РМЖ/, като при 11 от болните СМГ е проведена за уточняване на стадия на заболяването при клинични данни за локално авансирал злокачествен процес.

.....

33. BRIEFLY ABOUT BRAIN TUMORS, BLOOD BRAIN BARRIER, ADVANCED MATERIALS AND NEW STRATEGIES

Radostina Alexandrova^{1*}, Lora Dyakova², Tania Jivkova¹, Margarita Simeonova³, Oriin Alexandrov⁴, **Konstanta Timcheva**⁵, Reni Kalfin²

1 Institute of Experimental Morphology, Pathology and Anthropology with Museum, Bulgarian Academy of Science, Acad. Georgi Bonchev Str., Block 25, Sofia, Bulgaria; 2 Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Science, Sofia, Bulgaria; 3 University of Chemical Technology and Metallurgy, Polymer Engineering Department, 8 Kliment Ohridski Blvd., 1756 Sofia, Bulgaria, 4Health Service, Gorna Malina, Bulgaria; 5National Specialized Hospital for Active treatment in Oncology, Sofia, Bulgaria

Abstract:

Brain cancer treatment is still one of the highest challenges in oncology. For example, survival of patients affected by glioblastoma multiforme, the most aggressive form (grade 4) of gliomas, has remained virtually unchanged during the last decades (i.e. 6-12 months post- diagnosis) despite advances in surgery, radiation and chemotherapy. The main problem in drug delivery to the brain is the presence of blood brain barrier (BBB), which limits drug penetration aiming to protect brain against toxic substances that circulate in the bloodstream. An important and long term goal of the pharmaceutical industry is to develop therapeutic agents that can be selectively delivered to specific areas in the body to maximize the therapeutic index. Different strategies have been developed for this purpose. One of the most promising among them is to attach drugs to nanoparticles and thus transport them across BBB.

.....