

Авторска справка за научните приноси на трудовете

д-р Ася Андрианова Консулова-Кирова

Дисертационен труд: Експресия на някои плазмени и тъканни биомаркери като потенциални предиктори за антиангиогенезна терапия с bevacizumab при метастатичен дебелочревен карцином

1.1 Приноси с научно-теоретичен характер

1. За първи път в България са изследвани нива на плазмени биомаркера, свързани с туморната ангиогенеза при метастатичен дебелочревен карцином и отговор към антиангиогенезна терапия - растежен фактор VEGF, циркулиращите му форми VEGF 121 и VEGF 165, както и тъканни туморни биомаркери - VEGFR и NP-1.
2. За първи път в България се докладват данни за корелации между високи плазмени нива на VEGF 165 и ниски тъканни нива на експресия на NP-1 и връзката им с преживяемостта без прогресия при пациенти с метастатичен дебелочревен карцином, лекувани с ХТ + bevacizumab.
3. За първи път в България е проведен регресионен нелинеен математически модел на зависимостта между стойностите на NP-1 и преживяемостта без прогресия при пациенти с метастатичен дебелочревен карцином, лекувани с първа линия системна химиотерапия в комбинация с bevacizumab.
4. Проведено е целенасочено проучване за установяването на преживяемостта без прогресия при пациенти с метастатичен дебелочревен карцином, лекувани с първа линия системно лечение + bevacizumab

2. Приноси с научно-практичен характер

Определяне на тъканната туморна експресия на Neuropilin-1, както и нивата на циркулиращата биологично активна форма VEGF 165 може да бъде обект на допълнителни изследвания с цел потвърждаване на потенциална корелация за отговор към антиангиогенезно лечение с bevacizumab като предиктивни биомаркери за отговор към анти-VEGF лечение при метастатичен дебелочревен карцином.

1. N. Conev N, I. Donev, A. Konsoulova-Kirova, T. Chervenkov, J. Kashlov, K. Ivanov. Serum expression levels of miR-17, miR-21, and miR-92 as potential biomarkers for recurrence after adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. BioScience Trends 2015 ;9(6):393-401

Резюме: The present study examined whether miR-17, miR-21, miR-29a, and miR-92 that are dysregulated in colon cancer (CC) can serve as potential predictive markers for relapse of disease after radical surgery and adjuvant chemotherapy. Real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction was used to measure the expression levels of the miRNAs in serum samples from 37 patients with CC and 7 healthy individuals, tested as a control group. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was then used to evaluate the predictive performance of the four miRNAs alone or in combination and compare it with carcinoembryonic antigen. The expression of miR-17, miR-21 and miR-92 were significantly higher in serum of patients with disease relapse. The

AUCs for miR-17, miR-21, miR-92 for Nx patients were 0.844, 0.948, and 0.935, respectively ($p < 0.05$). Combining the four miRNAs for stage III patients increased the diagnostic performance, yielding an AUC of 0.881, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 85.7% ($p < 0.05$). Our study suggests that the expression levels of serum miR-21, miR-17, and miR-92 in patients with CC who underwent radical surgery and adjuvant chemotherapy may have diagnostic value for differentiating between recurred and non-recurred patients.

Приноси с научно-теоретичен характер

Развитие на далечни метастази е основна причина за смърт при много онкологични болести, включително дебелочревен карцином. Търсене и изследване на циркулиращи маркери, определящи риск от рецидив и далечно метастазиране при операбилен КРК, въпреки проведено адювантно системно лечение (химиотерапия), е обект на множество научни търсения. Микрорибонуклеиновите киселини (микро РНК, miR) са малки не-кодиращи РНК, които пост-транскрипционно инхибират генната експресия. Микро РНК могат да действат като онкогени или като тумор-супресорни гени и са свързани с редица биологични процеси при злокачествените болести, включително туморната инициация, прогресия и метастазиране. Оценката на циркулиращите нива на определени микро РНК, като възможни ранни маркери за туморната прогресия при болни с КРК е иновативен и новаторски изследователски въпрос.

Приноси с научно-практичен характер

Изследвани са потенциално неинвазивни диагностични серумни или плазмени биомаркери като miR-17, miR-21 и miR-92, които биха могли да бъдат допълнително проучени като предиктивни за рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с начално радикално лекуван хирургично и системно дебелочревен карцином.

2. М. Василева, С. Маслянков, Кр. Николов, Бл. Генева, И. Казмуков, А. Консулова. Как да подобрим лечението на HER2-позитивен карцином на гърдата. Медик плюс 2019; 34-36

Резюме: В последните години хирургията като част от лечението на карцинома на гърда (КГ) претърпя огромно развитие. Една от основните причини за това е въвеждането на неoadювантната терапия (НАТ), с която се подобри локорегионалният контрол, увеличи се броят на органосъхраняващите операции (ОСО) и най-вече се предостави ценна информация за отговора към провежданото предоперативно лечение. Ефектът от НАТ зависи от биологичния субтип на КГ, като най-голяма е ползата при HER2 позитивните (HER2+) КГ. Увеличаването на броя на ОСО е постижима и особено важна цел за България, където реконструкциите на гърда след мастектомия са рядкост и извършването на ОСО е опция с много по-добри козметични и психологични резултати.

Приноси с научно-теоретичен характер

Провеждане на орган-съхраняваща операция (ОСО) е стандарт по света от много години, особено след доказателствата, че в сравнение с мастектомия, ОСО не влошава карцином-свързаната преживяемост. В България, по данни на различни центрове, ОСО са значително по-рядко провеждани. Разгледана е туморната биология, статистиката и корелациите с преживяемостта по света и България.

Приноси с научно-практичен характер

Идентифициране на актуалните проблеми в България и необходимостта от увеличаване на броя на ОСО е постижима и особено важна цел за България, където реконструкциите на гърда след

мастектомия са рядкост и извършването на ОСО е опция с много по-добри козметични и психологични резултати.

3. А. Консулова. Промяна в парадигмата на лечение на HR+/HER2-метаста-тичен карцином на гърда – CDK 4/6 инхибитори. *Медик плюс* 2019; 74-77

Резюме: Всички ръководства в онкологията наблягат на важността на ендокринната терапия при луминалния хормон-рецептор позитивен и HER2 негативен метастатичен карцином на гърдата (МКГ). В последните години бе въведен нов клас медикаменти в лечението му – CDK4/6 инхибиторите, което доведе до нови възможности за лечение и подобряване на преживяемостта при тази група пациенти. Настоящата статия е обобщение на наличната информация върху мястото и значението на CDK4/6 инхибиторите в лечението на луминалния HER2 негативен МКГ. Основополагащо за съвременното лечение е подобряването на достъпа до тези агенти на по-ранен етап от лечение.

Приноси с научно-теоретичен характер

Представена е научна обосновка на механизма на действие на този относително недостъпен и непознат към момента на анализа клас медикаменти за лечение на напреднал или метастатичен карцином на гърда в България. Единствена възможност за приложение към момента на публикацията е била лечение само на напреднала болест като втора линия лечение, което води до липса на възможност в най-ефективния момент (I линия системно лечение), както и на пациентите, които са в по-напреднал етап на лечение на болестта си (след II линия) системно лечение, които са над 50% от лекуваните пациентки с карцином на гърда.

Приноси с научно-практичен характер

Изведена е препоръка за необходимостта от достъп до CDK 4/6 инхибиция на всеки етап от лечението на луминален МКГ. Тъй като най-голям ефект се регистрира като първа линия лечение, е изведена силна научно обоснована препоръка тази възможност скоро да бъде осигурена и за пациентите в България. Това е факт към настоящия момент.

4. М. Василева, А. Консулова. Нови възможности при пациентите с метастатичен колоректален карцином. *Медик плюс* 2019; 71-73

Резюме: Въпреки напредъка в развитието на химиотерапията и таргетната терапия в лечението на колоректалния карцином (КРК), пациентите в метастатичен стадий имат 5-годишна преживяемост едва 13%, а медианата на средната обща преживяемост (ОП) е само 30 месеца. Развитието на метастатичен стадий превръща болестта в неизлечима и налага периодично приложение на лечение, което цели подобряване на качеството на живот на пациентите и удължаване на преживяемостта. Това налага необходимост от търсене и прилагане на нови терапевтични възможности. Lonsurf е одобрен от ЕМА като трета и последваща линия на лечение при метастатичен КРК през 2016 г. и се приема през устата. Агентът води до удължаване на преживяемостта в тази тежка като прогноза група пациенти.

Приноси с научно-практичен характер

Дискутирани са различни терапевтични избори, както и необходимостта от търсене и прилагане на нови терапевтични възможности, водещи до удължаване на преживяемостта в тази тежка като прогноза група пациенти с метастатичен КРК.

**5. М. Керемидчиева, Кр. Николов, М. Василева, А. Консулова.
Метастатичен карцином на гърда – удължаване на общата
преживяемост чрез системна химиотерапия – възможно ли е?
Медик плюс 2019; 82-84**

Резюме: Лечението на метастатичния карцином на гърдата е предизвикателство, в основата на което стои поддържането на баланса между подобряване качеството/удължаване продължителността на живота и проявената лекарствена токсичност. Възможностите за подобряване на преживяемостта при тази група пациенти не са много. Настоящата статия е обобщение на наличната информация за мястото и значението на химиотерапията.

Приноси с научно-практичен характер

Лечението в метастатичен стадий рядко цели излекуване и се търси баланс между подобряване качеството/удължаване продължителността на живота и добавяне на лекарствена токсичност. Възможностите за подобряване на преживяемостта при тази група пациенти не са много като особено след изчерпване на възможността за ендокринно лечение (при луминалните карциноми), мястото и значението на химиотерапията остават водещи. Описани са насоки и научна мотивация за избор на системен подход и избор на медикаменти, водещи до удължаване на преживяемостта и в метастатичен стадий.

**6. М. Василева, С. Маслянков, А. Влахова, М. Генадиева, В. Павлов,
З. Захариев, Д. Костова-Лефтерова, Г. Тодоров, А. Консулова, К.
Ангелов. Патологичен отговор на предоперативна системна
терапия - постижим прогностичен фактор. Сборник доклади от
XVI Национален конгрес по хирургия 2018;1:632-642**

Резюме: Понастоящем е прието, че редът на провеждане на системната терапия спрямо хирургия при ранния карцином на гърдата (КГ) не повлиява преживяемостта без заболяване (ПБЗ) или общата преживяемост (ОП). Адекватното стадиране и биологично характеризиране на туморите води до улесняване на подбора на пациенти, при които системното лечение може да се проведе предоперативно, тъй като ползите от неoadювантната терапия са неоспорими – увеличаване броя на органосъхраняващите операции; намаляване обема на хирургичната интервенция в аксилата; предоставяне на индивидуална прогностична информация (за постигането на пълен патологичен отговор, ППО); ранна оценка на ефективността на терапията; възможност за добавяне на адювантно лечение при непостигане на пълен отговор.

Приноси с научно-теоретичен характер

Направен е анализ на световни и български данни, показващи значима разлика както в честотата на провеждане на значителна за диагноза биопсия преди лечение за карцином на гърда, така и в индикациите за начално лечение: хирургия спрямо неoadювантно лечение. Обсъдени и научно доказани са ползите от неoadювантно системно лечение чрез анализ на собствени данни и идентифициране на целта за постигане на пълен патологичен отговор. Обсъдени са и факторите, водещи до ниското приложение в България, с водещо значение на непровеждането на дебелоиглена биопсия преди лечение за карцином на гърда.

Приноси с научно-практичен характер

Доказано е, че оценката на степента на патологичен отговор след предоперативна системна терапия е прогностично значимо и е важна част от индивидуализирането на терапията при пациентите с карцином на млечната жлеза. Неговото значение би се увеличило при спазване на европейските препоръки и предлагането на предоперативна системна терапия в пълен обем на всички пациенти, кандидати за адювантна системна терапия.

7. A. Konsoulova. Principles of cancer immunobiology and immunotherapy of solid tumors. A book chapter in Immunopathology and immunomodulation. Kr. Metodiev (Ed.) Nov, 2015; pp 77 – 100

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

Приноси с научно-теоретичен характер

Проведено е целенасочено проучване на ролята и видовете имунен отговор в контекста на онкологията. Направен е обзор на наличните имунотерапевтични стратегии и проспективно проучване и обобщение на клинични изпитвания с потенциално важно и променящо онкологичното мислене значение.

Приноси с научно-практичен характер

Идентифициране и определяне на пациентите, които биха били подходящи за системна имунотерапия, е важно. Дадена е насока за откриване, лечение, оценка на терапевтичен отговор и потенциална токсичност при различни онкологични туморни локализации.

8. N. Conev, I. Donev, E Dimitrova, M Kozhuharova, M Georgieva, A Konsoulova-Kirova, D. Kalev. 2-year single center clinical experience in patients with colon cancer stage II and III receiving adjuvant chemotherapy. Scripta Scientifica Medica 2015;47(2):43-48

Резюме: Colorectal cancer is the most commonly diagnosed gastrointestinal cancer worldwide. For patients without metastatic disease, surgery is the first option used with curative intention, for stage I disease the adequate treatment consists only of surgical excision. In stage III additional adjuvant chemotherapy post-surgery is recommended. In stage II colon cancer, adjuvant treatment remains controversial. We aim to stratify patients according to different criteria, identify those with recurrence within the first year post last cycle of adjuvant chemotherapy and discuss those primary results. MATERIALS AND METHODS: a total of 52 patients who were subject to curative resection of stage

II and III colon adenocarcinoma and who were administered 5 FU based adjuvant chemotherapy were included and were followed for a period of two years. Data analysis was performed. RESULT: After a mean of 2 years of follow-up, recurrence was identified in 16 patients. None of stage II patients (n=6) and 3 patients in stage III (n=16) experienced recurrence. Patients with Nx cancer (n=30) were detached in separate group. Thirteen of them experienced recurrence (9 patients had relapse within 6 months after surgery – defined as synchronous metastatic disease). CONCLUSION: Surgery remains the cornerstone of treatment for the majority of colon patients. The selection of optimal chemotherapy for each patient is a complex process and there is a practice evidence gap which remains a significant problem. Our results for relapse are comparable with the reported ones worldwide. The rep

Приноси с научно-теоретичен характер

Развитие на далечни метастази е основна причина за смърт при много онкологични болести, включително дебелочревен карцином. Идентифициране на пациенти с риск от рецидив и далечно метастазиране е обект на множество научни търсения. Направен е обзор и анализ на собствен клиничен материал като са изведени препоръки за клиничната практика на базата на оригинални собствени резултати и резултат на изследователската работа.

Приноси с научно-практичен характер

Изследвани са потенциално неинвазивни диагностични серумни или плазмени биомаркери като miR-17, miR-21 и miR-92, които биха могли да бъдат допълнително проучени като предиктивни за рецидив след адювантна химиотерапия при пациенти с начално радикално лекуван хирургично и системно дебелочревен карцином.

9. I. Donev, N Kolev, V. Ignatov, A. Tonev, A Zlatarov, A. Konsoulova, E. Entcheva, P. Drenakova, K. Ivanov. Adjuvant treatment in colon cancer. A book chapter in Colon cancer. Luis Rodrigo (Ed.). September 2016. pp:271-282

Резюме: Worldwide, more than 1 million people develop colorectal cancer (CRC) annually. CRC is a major health problem in the Western world and the second most common cause of cancer mortality. To improve performance, the role of chemotherapy for CRC has increased dramatically over the last decade. The vast majority of CRC patients now receive chemotherapy with multiple agents that are currently approved for the treatment in the appropriate setting [1]. However, it is a complex process to select the optimal chemotherapy for each patient and practice evidence gap is still a problem. Some guidelines for the treatment of CRC have been developed to promote the standardization of CRC treatment. Postoperative, or “adjuvant,” systemic therapy has become standard for stage III colon cancer. Adjuvant therapy should also be strongly considered in stage II patients. It is generally recommended for any medically fit patient with stage II cancer with unfavorable factors. The hypothesis that the antitumor activity of the combination agent, including oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, cetuximab in metastatic cure rates, would result in increased adjuvant proved to be often wrong. Although new drug development takes years, targeted drug use can occur more quickly with advanced tests and will be a focus of future work. In addition, efforts will focus on identifying biomarkers that predict response to systemic therapy so that tailored therapy can be initiated. The future of oncology will come with the better understanding of the biology and genetics of the tumor and its host. This will help to develop tailored approach to the patients, including more specific systemic therapy, aimed at molecular targets of the malignant tumor, thus reducing the negative effects. At that time, the treatment of oncological diseases will experience a new era, comparable to the introduction of antibiotics

Приноси с научно-теоретичен характер

Направен е анализ на световни и български данни, показващи алгоритъма на диагноза и поведение при колоректален карцином (КРК). Обсъдени и научно доказани са ползите от системно лечение чрез анализ на данни и идентифициране на спорните и противоречиви за лечение стадии на болестта.

Приноси с научно-практичен характер

Изведени са препоръки за поведение според стадий на болестта и научните данни.

10. А. Консулова, И. Донев, Н. Цонев, Е. Димитрова, А. Христова, С. Драганова, Кр. Киров. Имунологични механизми, основи и видове имунотерапия при солидни тумори. *Studia Oncologica*, 2015;(1):29-48

Резюме: Иmunната система и малигнените солидни тумори съжителстват в постоянна връзка помежду си, която е неизменна част от процесите на туморно развитие, растеж и метастазиране. Разбирането на тези постоянно променящи се процеси би могло да доведе до развитие на стратегии за подобряване прогнозата и лечението на солидните тумори, което вече е факт при някои туморни локализации, като малигненият кожен меланом, карциномите на бял дроб и бъбрек. Настоящият обзор е фокусиран върху принципите на взаимодействие между туморите и имунната система, видовете механизми на имуноен отговор и супресия, както и върху имунотерапията при солидни тумори. Обсъждат се сигналните пътища и молекули, участващи в имунния отговор, които биха могли да послужат като таргети за противораково лечение, както и възможностите за приложение на имунотерапия в комбинация със системно (химиотерапевтично, таргетно) или лъчелечение. Разгледани са проучваните към момента имунотерапевтични агенти и тяхната потенциална роля при лечението на солидните тумори.

Приноси с научно-теоретичен характер

Проведено е целенасочено проучване на ролята и видовете имуноен отговор и неговата оценка в контекста на малигнения меланом. Направен е обзор на наличните имунотерапевтични стратегии и проспективно проучване и обобщение на клинични данни, водещи до промяна в онкологичното поведение при тази онкологична локализация.

Приноси с научно-практичен характер

Дадена е насока за клинично поведение, лечение, оценка на терапевтичен отговор и потенциална токсичност при пациенти с малигнен меланом.

11. Кр. Киров, И. Гаврилова, А. Консулова. Имунология и модерна имунотерапия при малигнен меланом. *Studia Oncologica*, 2015, (1):9-27

Резюме: След 2010 г. в терапията на метастазиращия меланом (IV ст.) настъпи обрат с въвеждането на нови препарати за таргетна терапия (ТТ) при BRAF-V600 мутация (BRAFI – vemurafenib и dabrafenib, MEK-i - trametinib и cobimetinib) и имунотерапия (ИТ) с анти-CTLA 4 и PD 1 антители (ipilimumab, nivolumab и pembrolizumab). За първи път с ТТ при меланом се постига бързо настъпващо туморно повлияване в много висок процент – над 50%. За съжаление, за сега няма данни за дългосрочно подобряване на преживяемостта. Докато ТТ с повечето препарати е туморо-специфична, ИТ е ефективна при различни солидни тумори. В

статията правим анализ на имунологията на меланома и първите положителни резултати на съвременната ИТ при него.

Приноси с научно-теоретичен характер

Разгледани са различни ключови сигнални пътища за меланома, както и новостите от последната година преди публикацията. Развитието на нови терапевтични стратегии като специфичната имунотерапия и нейната роля при малигнения меланом е обсъдена в детайли.

Приноси с научно-практичен характер

Регистрираните няколко месеца преди публикацията чекпойнт инхибитори са представени и сравнени в детайли и е прецизирано потенциалното място на тяхната последваща клинична употреба. Дефинирани са и са изготвени първите в България алгоритми за лечение при малигнения меланом, включващи всички налични терапевтични възможности.

12. А. Консулова, И. Донеv, Н. Цонев, Е. Димитрова, И. Тонев, Д. Калев. Подкожно приложение на моноклонални антитела в онкологичната практика. MD 2013:5:57

Резюме: Подкожното приложение на trastuzumab е с фармакокинетичен профил и ефикасност, сравними с тези на стандартното интравенозно приложение на медикамента, има подобен профил на безопасност и съкращава болничния престой, което го прави удобна терапевтична алтернатива, показана резултатите от проучването HannaH, публикувани в списание Lancet Oncology.

Приноси с научно-практичен характер

Направеният анализ показва сравнима плазмена концентрация, ефикасност и безопасност на подкожно приложение на антитела в комбинация с хиалуронидаза в сравнение с венозно приложение. Така се съкращава времето, което пациентът прекарва всеки месец в болницата и се подобрява ефективността на терапията.

13. А. Консулова, И. Донеv, Н. Цонев, Е. Димитрова, И. Тонев, Д. Калев. Механизми на придобита резистентност към тирозинкиназни инхибитори на епидермален растежен фактор при пациенти с НДКБД – обзор на проблема със собствен принос. Списание на българско онкологично дружество 2012;1:31-36

Резюме: Тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) – gefitinib и erlotinib – са ефективни терапевтични възможности при недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК), който експресира соматични мутации в EGFR. Клинични проучвания трета фаза показват, че приложението им превъзхожда стандартната първа линия цитотоксична терапия, обаче в даден момент всички пациенти развиват резистентност към тях. През последните години са идентифицирани два типа механизми на резистентност към EGFR-ТКИ: вторична мутация в EGFR (T790M) и амплифициране на MET-онкоген. Тези данни стоят в основата на клинични проучвания, целящи да преодолеят резистентността, с обещаващи резултати в лабораторни условия. Дискутират се наши експериментални проучвания върху резистентност, медирана от хепатоцит-растежен фактор (HGF), при EGFR-мутирал белодробен аденокарцином. Продължителна *in vitro* експозиция с P3K-инхибитор PI03 ефективно потиска пролиферацията на EGFR-мутирани клетки в присъствие на HGF.

Приноси с научно-теоретичен характер

Направен е подробен анализ на предклиничните и *in vitro* данни за механизмите на резистентност и потенциалните механизми на преодоляването им.

Приноси с научно-практичен характер

Направен е анализ на съвременния ключов проблем при лечение с тирозин-киназни инхибитори - идентифициране и изучаване на механизмите за развитие на лекарствена резистентност, както и клиничното поведение.

14. И. Донеv, Н. Цонеv, А. Консулова, И. Тонеv, Т. Червенков, Е. Димитрова, Д. Калев. ОСТА HGF/MET: механизми на туморна прогресия и лекарствена резистентност. Списание на българско онкологично дружество 2012;1:37-39

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

Приноси с научно-теоретичен характер

Направен е анализ на данните към 2012 за ролята и принципите на функциониране на оста HGF/MET в индуцирането на резистентност към лечение с таргетна терапия – тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) и антитела към EGFR-фамилията, както и значението му за ускоряване и експанзията на вече съществуващи клонове с MET-амплификация и индукция на резистентност към EGFR-ТКИ. В днешно време тези заключения се потвърдиха и вече съществува възможност за терапевтичното ѝ преодоляване чрез второ поколение ТКИ.

Приноси с научно-практичен характер

Анализът на значението на хепатоцитния растежен фактор (HGF) както и фактът, че се открива в тумори, резистентни към EGFR-ТКИ, които притежават вторична мутация на EGFR (T790M), подчертават водещата роля на оста HGF/MET в контрола на туморната прогресия и лекарствената чувствителност.

15. И. Донеv, Н. Цонеv, А. Консулова, Т. Червенков, П. Генеv, Е. Димитрова, Д. Калев. Фосфатидилинозитол-3-кинази: от молекулярната патология до клиничния таргет. Списание на българско онкологично дружество 2012;1:40-43

Резюме: Сигналният път на фосфатидил-инозитол 3-киназите (PI3K)/ Akt има важно влияние върху неопластичния растеж, оцеляване, мотилитет, метаболизъм и е най-често активираната каскада при човешки тумори. Синтезирани са много PI3K-инхибитори, които навлизат в клинични изпитвания. Цел на този обзор е да дискутира ролята на PI3Ks в туморогенезата и данните, подкрепящи използването на PI3K-инхибитори в клиничната практика.

Приноси с научно-теоретичен характер

Разработени са голям брой РІЗК-инхибитори, които се оценяват все още в клинични изпитвания. Тези медикаменти, вместо апоптоза, предизвикват главно G0-G1 арест и водят най-вече до *in vivo* забавяне на туморния растеж, без значителна туморна регресия.

Приноси с научно-практичен характер

Направеният анализ е на база данни от 2012, като вече има създадени медикаменти за лечение на карцином на гърда като първа линия системно лечение.

16. Н. Цонев, И. Донев, Т. Червенков, А. Консулова, П. Генов, Е. Димитрова, Д. Калев. Влияние на микрорибонуклеинови киселини върху сигнални клетъчни пътища при колоректален карцином. Списание на българско онкологично дружество 2012;1:44-48

Резюме: Микрорибонуклеиновите киселини (миРНК) са малки РНК-молекули, изградени от около 21-25 нуклеотида, които не кодират протеини, но имат важна функция за регулиране на генна експресия чрез свързване с комплементарни 3'нетранслирани области (3'UTR) на информационна РНК. До този момент са открити хиляди миРНКи в различни растения, животни и микроорганизми. Натрупани са редица доказателства за участие на миРНК в разнообразни биологични процеси, като регулатори на клетъчна пролиферация, диференциация, апоптоза и други явления, свързани с онкогенезата, в това число и при колоректален карцином (КРК). Цел на този обзор е дискутира възможностите на миРНК за регулиране на онкогенни и тумор-супресорни сигнални пътища, участващи в патогенезата на КРК.

Приноси с научно-теоретичен характер

В труда са обсъдени връзката между свръхекспресия на различни микрорибонуклеинови киселини (miR) и различни туморни локализации. Идентифицира се нуждата от допълнително изследване на miR при пациенти с различни карциномни локализации, вкл. дебелочревен карцином. Дискутира се и динамиката в нивата като потенциална корелация с рецидив или прогресия на ранен колоректален карцином. Разликите в нивата на miR са в основата на разработване на нови небелтъчни биологични маркери (прогностични и предиктивни) при КРК и се очертават като бъдещи терапевтични цели.

Приноси с научно-практичен характер

Изказана е хипотеза, според която динамиката на miR може да бъде проследена с цел ранно неинвазивно откриване на рецидив в следоперативния период за радикално лекуван дебелочревен карцином. Описаната корелация е обект на изследване в последващи публикации, където се открива корелация между експресионните нива на miR-17, miR-21 и miR-92 в групата на пациентите с неизвестен статус на лимфните възли, където тези неинвазивни биомаркери могат да се използват като прогностични за тласък на болестта след завършване на адювантно лечение при операбилна болест.

17. А. Консулова, И. Донев, Д. Калев. Блокиране на рецепторите за епидермален растежен фактор с *gefitinib* (Iressa) при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином – сигнален път, индикации и вторична резистентност. Торакална Медицина 2012;4(3):16-27

Резюме: Статията е литературен обзор за мястото на тирозин-киназния инхибитор (ТКИ) gefitinib в хода на системната терапия на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБК) според мутационния статус на гена за рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). Подробно се описват сигналния път на EGFR, терапевтичната и прогностичната стойност на EGFR-мутациите при НДКБК и връзката между тези мутации, и терапевтичния отговор към gefitinib, даващи основание за развитие на т.нар. генотип-базирана терапевтична стратегия. Описва се съвременното познание за соматичните EGFR-мутации и молекулярните механизми за отговор към gefitinib, утвърждаващи клиничното приложение на медикамента, като възможен избор за първа линия системна терапия при НДКБК с активиращи EGFR-мутации. Дискутират се и известните към момента механизми за развитие на вторична резистентност в хода на лечението с gefitinib.

Приноси с научно-практичен характер

Търсене на вторични соматични мутации в тумора при клинична прогресия на болестта може да даде възможност за ранна промяна в системното лечение при белодробен карцином с активиращи мутации в EGFR.

18. А. Консулова, Д. Лосиниол. Анталгична терапия при епителиоиден сарком на вулва. Списание на българско онкологично дружество 2008;4:16-19

Резюме: The epithelial sarcoma of the vulva is a rare pathology characterised by an aggressive clinic behavior, tendency of reoccurrence and uncontrolled progression necessitating palliative treatment. We report a case of epithelial sarcoma of the vulva arising in a 28- year-old woman who underwent multiple surgical interventions, three lines of chemotherapy and afterwards palliative treatment consisting mostly of antalgic therapy related to the local progression of the disease. We systematically used the quantitative assessment tools (MMSQ, MDAS, EFAT and various VAS) to detect and monitor the evolution of the pain syndrome and any possible complications related to the treatment. Key role in the antalgic treatment took the intravenous administration of the combination of ketamine and methadone as a unique antalgic strategy. A remarkable tolerance to the treatment is further discussed as well as some modern approaches and algorithms for the treatment of the cancer pain

Приноси с научно-теоретичен характер

Описани са различни схеми за обезболяващо лечение, които към този момент са били неприложими в България поради липса на част от използваните медикаменти. Клиничната еволюция на описания случай демонстрира относителната безопасност на лечението с опиоидни аналгетици при постепенно титриране на дозата.

Приноси с научно-практичен характер

Разграничаване на лекарствена токсичност от странични реакции изисква различно клинично поведение спрямо прилагания опиоиден аналгетик. Изведени са препоръки за терапевтично поведение и разграничаване между токсичност и странични реакции.

19. Д. Калев, Ж. Михайлова, И. Красналиев, Д. Митева, А. Консулова, И. Тонев, Ю. Райнов, А. Михова. Възможности за фармакогеном-ориентирана терапия при недребноклетъчен белодробен карцином. Списание на българско онкологично дружество 2008;1:4 -10

Резюме: This article is focused on the up-to-date review of most actively studied biological markers in early and advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The ongoing multidisciplinary research aimed to identify such predictive markers that assist in patients' selection for specific therapies. Distinguishing prognostic from predictive markers is crucial to the development and the clinical applications of customized cancer drug therapy. In the present article terms pharmacogenomics and pharmacoproteomics have been defined as well as several principles of so called pharmacogenomic-directed approach in the medical oncology. Contemporary scientific data regarding NSCLC genomic features has been discussed. The thorough description of eleven of most meaningful genetic disturbances in lung cancer cells (ERCC1, RRM1, TUBB, TS, CA IX, EGFR, MMP-9, BRCA1, p53, Kras & MET siRNA) as well as their prognostic and predictive significance has been reviewed. In conclusion the authors propose the four-step model for clinical appliance of customized approach in advanced NSCLC drug therapy according to individualized biological profile of the tumor in every patient.

Приноси с научно-теоретичен характер

Обсъждат се съвременни научни данни за геномиката при недребноклетъчен белодробен карцином. Дефинират се понятия като фармакогеномика и фармакопротеомика. Подробно се описват 11 от най-значимите генетични отклонения в туморните клетки като се дискутира прогностичната и предиктивната им стойност.

Приноси с научно-практичен характер

Предлага се четиристъпков алгоритъм за индивидуализирана системна терапия при напреднал недребноклетъчен белодробен карцином според неговия биологичен профил.

20. А. Консулова, Хр. Цеков. Механизми на индуцираната от цитостатици кардиотоксичност. Списание на българско онкологично дружество 2005;4:11-14

Резюме: Сърдечните увреждания могат да се резюмират като остри и хронични. Острите увреждания в резултат на химиотерапия се характеризират с хиперезинофилия на миоцитите на миокарда. При хроничните увреждания се наблюдава загуба на контрактилни елементи, отлагане на фибрин в интерстициума, митохондриални промени, увреждане на миоцитите с хеморагична миокардна некроза и активиране на сърдечни хистаминови рецептори. Сложния механизъм а индуцираната от химиотерапия кардиотоксичност, особено началните асимптомни форми, изискват динамично проследяване на нивата на сърдечния Тропонин Т и търсене на нови маркери за ранна диагноза.

Приноси с научно-теоретичен характер

Направен е детайлен обзор на видовете кардиотоксичност и риска от нейното развитие при различни цитостатични схеми. Чрез аналитично систематизиране са описани различните промени на клетъчно и субклетъчно ниво.

Приноси с научно-практичен характер

Изготвена е препоръка за потенциално ранно откриване на белези за кардиотоксичност чрез неинвазивно кръвно изследване на тропонин освен допълнителното диагностично ехокардиографско динамично проследяване.

21. А. Консулова, М. Василева. Новости и поведение при карцином на гърда у мъжа. Карцином на гърда и невроендокринни тумори.

Глава от Учебна книга за продължаващо медицинско обучение на Национална конференция MOPE 2018. Редактор: Д. Калев. ISBN 978-619-7094-38-1. pp 91 – 118

Резюме: Малигнените солидни тумори са по-чести при мъжкия пол с малки изключения – такъв пример е карциномът на гърда (КГМ) при мъже, който съставлява под 1% от всички карциноми при мъжкия пол и е < 1% от всички новодиагностицирани случаи с КГ при двата пола. Като рядка болест, съществуват много неясноти относно етиология, биология, рискови фактори, както и диагностично и терапевтично поведение. Почти няма проспективни данни за тази болест и поведението често се ръководи от екстраполации от данни от медицината, основана на доказателствата, при менопаузални жени с КГ. Цел на тази статия е да обобщи наличната информация върху епидемиологията, биологията, генетиката, рисковите и прогностичните фактори, клиничното представяне и хода на болестта при КГМ, както и анализ на наличните данни за България. Акцентирано е върху необходимостта от проспективни многоцентрови и международни колаборативни проучвания, които да изведат информация от по-голям брой клинични случаи с тази нозологична единица. Направен е и опит за създаване на терапевтичен алгоритъм, основавайки се на доказателствената медицина.

Приноси с научно-теоретичен характер

Публикацията е първата за България, която обобщава собствени данни, провежда анализ и сравнение на собствени и международни бази данни, дефинирайки ключови разлики.

Приноси с научно-практичен характер

Публикацията е първата за България, която обобщава собствени данни, идентифицира местата за подобрене и спецификата в лечението и предлага алгоритъм за поведение при рядка болест каквато е карцином на гърдата при мъже.

22. А. Консулова. Какво очакваме от лекарственото лечение при хормон-рецептор позитивен карцином на гърда. Карцином на гърда и невроендокринни тумори. Глава от Учебна книга за продължаващо медицинско обучение на Национална конференция MOPE 2018. Редактор: Д. Калев. ISBN 978-619-7094-38-1. pp 75-89

Резюме: Напредъкът в лечението на метастатичен карцином на гърда (МКГ) доведе до подобряване на преживяемостта, независимо от факта, че целта на това лечение остава палиативна. Туморната биология и нейната динамика в хода на прогресия, разпространеността на болестта и предпочитанията на пациентите са основните фактори, определящи избора на лечение. Всички специализирани ръководства наблягат на ендокринната терапия (ЕТ) като основен стълб в лечението на хормон-рецептор позитивния HER2- негативен МКГ, като прилагане на химиотерапия (ХТ) се обсъжда само в случаи на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест с нужда от постигане на бърз терапевтичен ефект. Изборът на ендокринен агент, последователността на ендокринните линии, дали да бъде монотерапия, или в комбинация с CDK4/6, или mTOR-инхибитор зависи от предходно прилаганите ЕТ и постигнатия отговор. По тази причина предходното лечение, а не само линията на лечение насочва избора на последваща линия ЕТ. Цел на тази статия е обобщение на наличната информация върху поведението, терапевтичния избор и последователността на лечението при хормонрецептор позитивен HER2-негативен МКГ.

Приноси с научно-теоретичен характер

Проведен е анализ на значими проучвания, като са екстрахирани и категоризирани сравними данни от различни публикации, обобщаващи значението на нови към този момент за България терапевтични възможности за лечение на метастатичен карцином на гърда – CDK 4/6 инхибитори.

Приноси с научно-практичен характер

Изведени са терапевтични алгоритми за лечение на карцином на гърда в метастатичен стадий и е проведен анализ на различни бази данни, сравняващи ги с данни за България.

23. М. Василева - Славева, Св. Маслянков, А. Консулова. Дебелоиглена биопсия за диагностика и лечение на карцином на гърдата. Списание MD 2019;4(112):2-5

Резюме: България е на едно от последните места по 5-годишна преживяемост от онкологични заболявания в Европа. За пациентите с карцином на гърдата стандартизираната 5-годишна преживяемост е с 10% под средната за Европа. Целта на настоящата статия е да потърси възможните причини за тази огромна разлика в широко прилаганите практики за лечение на това заболяване в България и да изтъкне ползите от подобряването на предоперативната диагностика и най-вече от дебелоиглената биопсия като задължителна част от диагностично-лечебния алгоритъм.

Приноси с научно-теоретичен характер

В търсене на причина за статистически доказана разлика в преживяемостта на пациентите с карцином на гърда в България и по света, са разгледани практиките на диагноза, поведение и лечение според стадия на болестта. Обсъдени са отхвърлени от световната система практики на диагноза като примерно геффрирното изследване, което е рутина у нас, както и необходимостта от хистологична верификация на туморите преди всяко терапевтично решение. Обсъдена е туморната биология, статистиката и корелациите с преживяемостта по света и България. Връзката между непровеждане на диагностична дебелоиглена биопсия и последващия нисък брой на предоперативна / неoadювантна терапия е непосредствено следствие. В България приложението на системна терапия преди хирургия за операбилен карцином на гърда се провежда значително по-рядко.

Приноси с научно-практичен характер

Идентифициране на актуалните проблеми в България и необходимостта от въвеждане на туморна дебелоиглена биопсия като стандартна диагностична процедура преди всяко лечение за пациентките с карцином на гърда е постижима и особено важна цел за България, където данните за тези процедури са в пъти по-ниски спрямо други европейски страни. Значителното намаляване на съотношението на предоперативната/неoadювантна терапия към адювантното лечение в България с разликата над 2 пъти спрямо установената международна практика за превес на предоперативното лечение също са непосредствени последици от липсата на диагностична биопсия и съответно е допълнителна важна причина за статистически доказаната разлика в преживяемостта на пациентите с карцином на гърда в България и по света. На базата на тези данни са изведени препоръки за клинично поведение за коригиране на тези несъответствия.

24.Г. Куртева А. Консулова, И. Трифонова. Терапевтични алгоритми за контрол на HER2-позитивен карцином на гърда. Клинично поведение при карцином на гърда. Глава от учебна книга за продължаващо медицинско обучение на Национална

конференция МОРЕ 2013. Редактор: Д. Калев. ISBN: 978-619-7094-04-6, pp 163-174

Резюме: Статията дискутира ролята на рецептора на HER-2 и неговата свръхекспресия при карцином на гърда (КГ). Обсъждат се механизмите за блокиране на сигналния път и тяхното място при лечение на ранен и напреднал КГ, както и оптималната продължителност на провежданото лечение. Дискутира се възможността за промяна в HER-2-статуса при прогресия на болестта и необходимостта от извършване на повторна оценка на метастатично огнище с оглед адекватно последващо лечение. Описан е и алгоритъм за провеждане на анти-HER-2-лечение и възможните терапевтични комбинации с други анти-HER-2-агенти, химиотерапия или ендокринна терапия.

Приноси с научно-теоретичен характер

Разгледан е HER-2-сигналният път, регулацията на клетъчния цикъл и свръхекспресията на HER-2 при КГ, която определя агресивно клинично поведение на този подтип тумори и по-лошата прогноза при липса на анти-HER2 лечение спрямо пациенти с HER2-негативна болест. Описани са възможните терапевтични опции и механизмите на блокиране на рецептора вътре-или извънклетъчно, антитяло-свързаната клетъчно-медирана цитотоксичност и се анализира необходимостта от постоянна инхибиция на медираните от рецептора HER2 сигнални пътища.

Приноси с научно-практичен характер

Изготвени са терапевтични алгоритми и възможни варианти на лечение на HER2 позитивния карцином на гърда.

25. А. Консулова. Растежни фактори в ерата на COVID-19 - нож с две остриета? Medinfo 2020;(11): 136-139

Резюме: Гранулоцитните колони-стимулиращи фактори (G-CSF) са основни поддържащи медикаменти в онкологията. В контекста на продължаващата вирусна епидемия от SARS-CoV-2 липсват все още данни за рискове и ползи от приложението на тази група медикаменти. Предвид необходимостта от провеждане на системно цитотоксично лечение, което може да доведе до развитие на тежки и понякога животозастрашаващи усложнения, усложнено протичане на различни инфекции, неутро- и левкопения, както и фебрилна неутропения, при голяма част от пациентите с онкологични болести, първична профилактика с G-CSF остава индицирана.

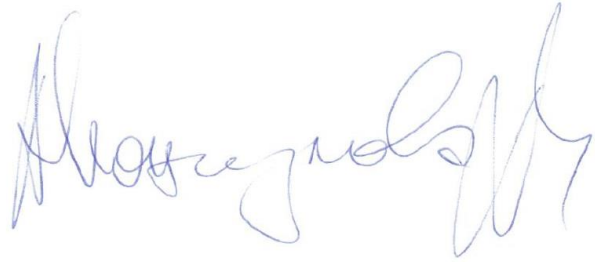
Приноси с научно-теоретичен характер

Разгледани са настоящите препоръки за профилактично приложение на G-CSF, които се променят с оглед развиващата се световна пандемия от COVID-19. Обсъдени са механизмите на развитие и последствия от инфекцията и възможните рискове за онкологично болни пациенти, вкл. потенциалните механизми, водещи до развитие на т. нар. синдром на цитокиновата буря, който може да предизвика мултиорганна недостатъчност и фатален край. Обсъдени са възможностите за ранна диагноза и скриниране за този синдром чрез провеждане на комбинация от клинични параметри (развитие на хепато/спленомегалия) и лабораторни изследвания, както и възможностите за провеждане на имunosупресивно лечение примерно с кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини и др. при онкологични пациенти. Съществуващата и допълнително нарастващата недостатъчност на кръвни продукти,

риск от инфекция при продължителна хоспитализация налагат превенция и проактивни действия с цел намаляване на риска от зараза на онкологично болните пациенти.

Приноси с научно-практичен характер

Анализирани са рисковите групи и тези, при които се разширяват индикациите за профилактично приложение на гранулоцитни растежни колони-стимулиращи фактори. На база на дефинираните различни рискови групи са направени и конкретни препоръки за избор на препарат, механизъм на действие (дълго- или краткодействащ) и схеми на приложение.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. K. K. K.', is positioned in the lower right quadrant of the page.