

ХЕМАТОЛОГИЯ HEMATOLOGY

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО МЕДИЦИНСКО СДРУЖЕНИЕ ПО ХЕМАТОЛОГИЯ
JOURNAL OF THE BULGARIAN MEDICAL SOCIETY OF HEMATOLOGY

ТОМ/VOL. LXIII - брой 1-2 - 2025 г.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф д-р Стефан Горанов, дмн
тел: 0888 889 627
stefangoranov@yahoo.com

Зам. главен редактор

Проф д-р Георги Балаценко, дм

Научен секретар

Проф д-р Веселина Горанова-Маринова, дм
тел.: 032 602 596, 032 602 298

Членове

Проф д-р Илина Мичева, дм

Проф д-р Георги Михайлов, дм

Проф д-р Жанет Грудева-Попова, дм

Проф д-р Маргарита Генова, дм

Проф д-р Лиана Герчева, дм

Проф д-р Бранимир Спасов, дм

Доцент д-р Евгений Хаджиев, дм

Доцент д-р Мая Йорданова, дм

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Stefan Goranov, MD, PhD, DMSc
tel:+359 888 889 627
stefangoranov@yahoo.com

Associated Editor-in-Chief

Prof. Georgi Balatzenko, MD, PhD

Scientific Secretary

Prof. Vesselina Goranova-Marinova, MD,
PhD, tel.: +359 32 602 596, 602 298

Members

Prof. Dr. Iliana Micheva, MD PhD

Prof. Dr. Georgi Mihaylov, MD PhD

Prof. Dr. Janet Grudeva-Popova, MD PhD

Prof. Dr. Margarita Genova, MD PhD

Prof. Dr. Liana Gercheva, MD PhD

Prof. Dr. Branimir Spasov, MD PhD

Ass. Prof. Dr. Evgenii Hadjiev, MD PhD

Ass. Prof. Dr. Maya Yordanova, MD PhD

СЪДЪРЖАНИЕ/CONTENT

ОБЗОРИ/REVIEWS

1. ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА СЪОТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ НАУТРОФИЛИ/ЛИМФОЦИТИ (NLR), ЛИМФОЦИТИ/МОНОЦИТИ (LMR) И ТРОМБОЦИТИ/ЛИМФОЦИТИ (PLR) ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР, С. Спасов, И. Амин, Л. Герчева
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND CLINICAL APPLICATION OF THE NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR), LYMPHOCYTE/MONOCYTE RATIO (LMR) AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO (PLR) IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: A LITERATURE REVIEW, S. Spasov, I. Amine, L. Gercheva.....4

2. КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ, В. Бабачева, В. Горанова-Маринова, Ж. Грудева-Попова,
COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA, V. Babacheva, V. Goranova-Marinova, Zh. Grudeva-Popova,12

3. КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ: ОТ БИОЛОГИЯТА КЪМ ПРОГНОЗАТА, К. Игнатова, Г. Михайлов
HAIRY CELL LEUKEMIA: FROM BIOLOGY TO PROGNOSIS, VK. Ignatova, G. Mihaylov,.....19

4. ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ, ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ ЛЕЧЕНИЕТО И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ, СВЪРЗАНО СЪС ЗДРАВЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ, ЛЕКУВАНИ С НИЛОТИНИБ: 12-МЕСЕЧНО ОБСЕРВАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ В БЪЛГАРИЯ, Ж. Грудева-Попова, Х. Иванова, Г. Михайлов, Ж. Стоянова, К. Игнатова, И. Мичева, Р. Рачев, Л. Богданов, Е. Хаджиев, Г. Цветкова
PHYSICAL ACTIVITY, TREATMENT ADHERENCE AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN NILOTINIB-TREATED PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A 12-MONTH OBSERVATIONAL STUDY IN BULGARIA, Zh. Grudeva-Popova, H. Ivanova, G. Mihaylov, Zh. Stoyanova, I. Micheva, R. Rachev, L. Bogdanov, E. Hadjiev, G. Tsvetkova,23

5. РОЛЯТА НА IVOSIDENIB В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОМЛ, М. Дончев, К. Петров
THE ROLE OF IVOSIDENIB IN THE TREATMENT OF AML., M. Donchev, K. Petrov,35

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ/ORIGINAL ARTICLES

6. ИКОНОМИЧЕСКА ТЕЖЕСТ И ФАРМАКО-ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ, ДИАГНОСТИЦИРАНИ С ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ, НЕПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ, М. Дончев, М. Я. Давидкова, К. Ташиков
ECONOMIC BURDEN AND PHARMACO-ECONOMIC TREATMENT ASPECTS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA NOT SUBJECT TO INTENSIVE CARE, M. Donchev, Y. Davidkova, K. Tashkov,40

„ХЕМАТОЛОГИЯ“
бр. 1-2/2025, том LXIII

“HEMATOLOGY”
issue 1-2/2025, Vol. LXIII

ISSN 2367-7864
УДК 616.15

Списаниего се обработва в:
* SCOPUS

ИЗДАТЕЛ:

Българското медицинско сдружение по
Хематология
УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД
9010 Варна, бул. „Христо Смирненски“ 1
Клиника по клинична хематология
<https://bulgarian-hematology.com/>

ОРГАНИЗАТОР ПО ОТПЕЧАТВАНЕ:

Импресив ЕООД, Пловдив
Тел за контакт: 0889 546 506

**СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ, КОРЕКЦИЯ,
ГРАФИЧЕН ДИЗАЙН:**

Импресив ЕООД, Пловдив,
Тел за контакт: 0889 546 506
sotirovjoro@gmail.com

PUBLISHER:

Bulgarian Medical Society of Hematology
University medical hospital for active
treatment “Sveta Marina” EAD
9010 Varna, bul. “Hristo Smirnenski” 1
Clinic for Clinical Hematology
<https://bulgarian-hematology.com/>

**PUBLISHING AND PRINTING
ORGANIZER:**

Impressive Ltd, Plovdiv
Phone: +359 889 546 506

**STYLE CORRECTION,
GRAPHIC DESIGN:**

Impressive Ltd, Plovdiv
Phone: +359 889 546 506,
sotirovjoro@gmail.com

**7. НЕ ВСЯКОГА НОРМАЛИЗИРАНЕТО НА ТРОМБОЦИТНИЯ БРОЙ ПРИ ТРОМБОЦИТЕМИЯ ЕСЕНЦИАЛИС ПРЕДПАЗВА ОТ КАРДИОЦЕРЕБРАЛНИ И ПЕРИФЕРНО -СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ. ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД, Г. Горанов, В. Горанова - Маринова ,
NORMALIZATION OF PLATELET COUNT IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA DOES NOT ALWAYS PROTECT AGAINST CARDIO CEREBRAL AND PERIPHERAL VASCULAR COMPLICATIONS. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW, G. Goranov, V. Goranova - Marinova49**

**8. ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ, Ж. Янева, М. Сидерова, К. Христозов, Д. Малинова, С. Димитрова, И. Мичева
DIFFUSE LARGE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA OF THE THYROID – A CASE REPORT, Zh. Yaneva, M. Siderova, K. Hristozov, D. Malinova, S. Dimitrova, I. Micheva,54**

**9. МАНУАЛНАТА ТЕХНИКА – ШЕРЛОК ХОЛМС НА ИМУНОХЕМАТОЛОГИЯТА, Й. Лазарова, Е. Алексов, К. Милчева
THE MANUAL TECHNIQUE – SHERLOCK HOLMES OF THE IMMUNOHEMATOLOGY, Y. Lazarova, E. Aleksov, K. Milcheva,60**

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

актуализация 2025 г.

Редакционната колегия се обръща към всички автори, които биха предложили статии за публикуване в списанието на дружеството и които следва да спазват следните изисквания:

1. Списанието се издава в два формата – отпечатани научни статии на български език в пореден том / брой и в изцяло на английски език електронен вариант в сайта на БМСХ (www.bulgarian-hematology.com). Ръкописите се представят и изпращат в електронен формат, написани на стандартни машинописни страници (около 30 реда, около 60-66 знака на ред, Times New Roman)
2. Имената на авторите (разположени под заглавието) са в порядъка: собствено (съкратено с една буква и точка), фамилия (изцяло изписана) и следвани от местоработата, **всичко изписано** на български и английски език.
3. Материалите не трябва да превишават следните размери:
 - **За Оригинални статии**, включително илюстрации и библиография (20-40 източника) без резюмета – 8-10 страници.
 - **За Обзори** – 10-15 страници (до 50 източника)
 - **За раздел “Казуистика”** (лечебни, диагностични методи и др.) – 3-5 страници (до 20 източника).
4. Всяка оригинална статия се представя на български и английски език и трябва да съдържа следните раздели: **резюме, ключови думи, увод, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение, библиография. Към българският вариант се представя и английски превод на резюмето.**
5. Източниците се подреждат според реда на използването им в текста (не по азбучен ред). Цитиране на статии: Освен всички автори се приема и съкратено изписване на първите трима, последвано от “et al”, наименование на списанието в съкратен вид според Index Medicus, година на публикуване, том, месец, брой, страници. Цитиране на книги и монографии: Автори, заглавие, място на издаване, издателство, година на издаване, страници.
6. Резюмето се представя на български и на английски език **в обем до 300 думи**. Резюмето трябва да съдържа имената на авторите, месторабота, заглавието, както и ключови думи, всичко представено на български и английски език.
7. Всички картинки, таблици или схеми се изпращат по електронен път и се предоставят като отделни файлове във формат .jpeg, .bmp, png и .tiff **максимално добра** като качество резолюция, като имената на файловете на всяка картинка се изписват по адекватен начин, отговарящ на типа картинка и пореден номер друго - например Fig 1, Tabl 1. Картинките трябва да са интегрирани и в текстовия файл на статията, за да се знае точното им местоположение. Моля да се има предвид, че всички схеми, фигури, таблици се отпечатват в цветен формат.
8. При взаимстването на фигури, графики, таблици от чужди автори, моля да се отбележи задължително полученото разрешение от съответните автори или, че са взаимствани от свободен интернет достъп. Позволява се адаптирането, т.е. авторско представянето в променен вид на оригиналната схема или фигура.
9. В статии, посветени на лекарствени продукти с обзорен характер, както и в обзори от спонсориран проучвания, следва да бъде отбелязано финансирането, съдействието на фирмата притежател на разрешението за употреба, както и липсата на конфликт на интереси. Отбелязва се също дали авторите са получавани хонорари за презентационна дейност от съответната фирма.
10. В научните статии с моноброден колектив да се отбележи конкретния принос на всеки автор.
11. В края на статията или на отделен файл се посочват трите имена на водещия автор и адресът за кореспонденция, електронен адрес и телефон за връзка.
12. Всички материали се изпращат на електронните адреси на главния редактор проф. Стефан Горанов: stefangoranov@yahoo.com, и на научния секретар проф. Веселина Горанова – Маринова: vesselina_goranova@yahoo.com

Напомняме на всички, че списание ХЕМАТОЛОГИЯ се реферира в международния обмен, с което можете да изпълните съответните изисквания за Вашата бъдеща или предстояща хабилитация.

**ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА
СЪОТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ НАУТРОФИЛИ/ЛИМФОЦИТИ (NLR),
ЛИМФОЦИТИ/МОНОЦИТИ (LMR) И ТРОМБОЦИТИ/ЛИМФОЦИТИ (PLR)
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

С. Спасов, И. Амин, Л. Герчева

Клиника по хематология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“, гр. София

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND CLINICAL APPLICATION OF THE
NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR), LYMPHOCYTE/MONOCYTE
RATIO (LMR) AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO (PLR) IN PATIENTS WITH
MULTIPLE MYELOMA
A LITERATURE REVIEW**

S. Spasov, I. Amine, L. Gercheva

Hematology Clinic, Acibadem City Clinic UMHAT “Tokuda”, Sofia

Резюме. Множественият миелом е втората по честота малигна хемопатия при възрастни, характеризираща се с натрупване на клонални плазматични клетки в костния мозък, предизвикващи нарушена хемопоеза. Основните клинични прояви включват анемия, остеолитични лезии, нарушена бъбречна функция и инфекции. Средната възраст на поставяне на диагнозата е 69 години. Лечението включва имунохимиотерапия, високодозова терапия, автоложна трансплантация на стволови клетки и поддържащи средства. Новите терапии като биспецифични антитела и CAR-T клетки създават положителни перспективи за рефрактерни и рецидивиращи случаи. В резултат на всичко това средната обща преживяемост продължава да се увеличава и може да достигне над 10 години. Прогностични системи, използващи лабораторни и генетични параметри, помагат за оценка на развитието на заболяването, но рутинната им употреба е ограничена от високата себестойност и сложност. Във връзка с това се търсят нови достъпни прогностични маркери. Анализите на неутрофили, лимфоцити, моноцити и тромбоцити, както и съотношенията между тях (NLR, LMR, PLR), предоставят ценна информация за взаимодействията между туморната микросреда и имунната система. Повишение на NLR и намаление на LMR се свързват с по-лоша прогноза, докато резултатите за PLR са по-разнородни. Бъдещите проучвания трябва да задълбочат разбирането на тези съотношения и тяхното приложение в клиничната практика.

Ключови думи: множествен миелом, стадиращи системи, стратификация на риска, съотношение на неутрофили към лимфоцити, лимфоцити към моноцити и тромбоцити към лимфоцити.

Abstract. Multiple myeloma is the second most common malignant hematopathy in adults, characterized by the accumulation of clonal plasma cells in the bone marrow, leading to impaired hematopoiesis. The main clinical manifestations include anemia, osteolytic lesions, impaired kidney function, and infections. The average age at diagnosis is 69 years. Treatment includes immunochemotherapy, autologous stem cell transplantation, and maintenance therapy. New approaches, such as bispecific antibodies and CAR-T cell therapy, offer promising prospects for refractory and relapsed cases. As a result, the median overall survival continues to increase and may exceed 10 years. Prognostic systems that use laboratory and genetic parameters help assess the progression of the disease, but their routine use is limited by high cost and complexity. In this context, new accessible prognostic markers are being sought. Analyses of neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets, as well as the ratios between them (NLR, LMR, PLR), provide valuable information on the interactions between the tumor microenvironment and the immune system. An increase in NLR and a decrease in LMR are associated with a worse prognosis, while PLR results are more heterogeneous. Future studies should deepen the understanding of these ratios and their application in clinical practice.

Key words: multiple myeloma, staging systems, risk stratification, NLR, LMR, PLR.

ВЪВЕДЕНИЕ

Множественият миелом (ММ) е злокачествено хематологично заболяване, част от спектъра на плазмоклетъчните дискразии. Развива се от две асимптомни прекурсорни състояния – моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS) и тлеещ множествен миелом (SMM), които могат да персистират години, преди да се развие клинично изявен ММ. Заболяването се характеризира с неконтролирана пролиферация на клонални плазматични клетки в костния мозък, което води до потискане на нормалната хемопоеза, секреция и натрупване на моноклонален парапротеин и развитие на клинични усложнения като анемия, остеолиза, хиперкалциемия, бъбречна недостатъчност и имunosупресия.

Заболеваемостта от ММ е приблизително 7 на 100 000 души годишно, като честотата е по-висока в Австралия, Западна Европа и Северна Америка. Болестта съставлява около 10% от хематологичните неоплазии и е втората най-честа сред възрастните. Средната възраст при диагностициране е 69 години, а заболяването е два пъти по-често срещано при афроамериканци в сравнение с кавказци, както и при мъжете спрямо жените. Средната обща преживяемост може да надхвърли 10 години при комбинирано лечение с поне два медикамента от ново поколение.

През последните десетилетия лечението на ММ е претърпяло значителна еволюция. В началото терапията е базирана на комбинацията Melphalan и Prednisolone, а с въвеждането на високодозовата химиотерапия и автоложната стволова клетъчна трансплантация (Авто-СКТ) е постигнато значително удължаване на преживяемостта. Решаващ пробив в терапията настъпва с въвеждането на нови лекарствени класове – протеазомни инхибитори (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), имуномодулатори (Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide) и моноклонални антитела срещу CD38 (Daratumumab, Isatuximab), които значително подобриха прогнозата на пациентите. В последните години терапевтичният подход включва още по-насочени и персонализирани стратегии, като биспецифични антитела (Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab), антитяло-лекарствени конюгати (Belantamab mafodotin) и клетъчни терапии с химерни антигенни рецептори (CAR-T) (Ide-cel, Cilta-cel), насочени срещу BCMA. Те предлагат обещаващи резултати при рецидивиращ и рефрактерен миелом, подобрявайки дълбочината и продължителността на терапевтичния отговор.

РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ И СТАДИРАНЕ: МИНАЛО И НАСТОЯЩЕ.

Въпреки постигнатите успехи в лечението на ММ, все още се наблюдават значителни вариации в пре-

живяемостта при пациенти, лекувани с едни и същи терапевтични протоколи. Тези различия се дължат както на фактори, свързани с пациента (възраст, общо състояние и коморбидности), така и на фактори, свързани с болестта (туморен товар, биологични характеристики, включително цитогенетични промени и необратими увреждания на таргетни органи). Поради тези разлики е от особена важност при поставяне на диагнозата да се извърши коректно стадирание и стратификация на риска, с цел оценка на туморния товар и прогнозиране на общата преживяемост.

Исторически, както в миналото, така и в настоящето, са направени множество опити да се подберат клинични и лабораторни параметри, които най-точно да корелират с прогнозата на заболяването при поставяне на диагнозата. През 1975 г. е представена стадиращата система на Durie и Salmon (DSS), която цели да демонстрира връзката между миеломния туморен товар от една страна и костната болест, нивото на хемоглобин, серумния калций, креатинин и нивото и типа на моноклоналния имуноглобулин в серума и урината от друга. На база на тези променливи пациентите се класифицират в три стадия, които корелират с туморния обем и прогнозата на заболяването. В допълнение, в зависимост от бъбречната функция, са разпознати „А“ и „Б“ клинични стадии, които добре корелират с общата преживяемост, но не и с туморния обем.

През 2005 г. е публикувана международна стадираща система (ISS), която се базира на два широко достъпни лабораторни показателя – бета-2 микроглобулин (β 2MG) и серумен албумин. Повишените серумни концентрации на β 2MG най-добре корелират с туморния обем и бъбречната функция, докато понижените нива на албумин са свързани с продукция на проинфламаторни цитокини (IL-6) от туморната микросреда, които потискат синтеза на албумин в черния дроб, приоритизирайки продукцията на острофазови протеини (напр. С-реактивен протеин). На база на тези два лабораторни показателя, ISS определя три стадия на заболяването. В сравнение с DSS, ISS е по-достъпна и лесна за приложение, тъй като се базира само на две лабораторни изследвания, а разпределението на пациентите в различните стадии е по-равномерно. Пациентите в напреднал стадий са с повишен риск от ранна смъртност, но не е ясно дали това е свързано с биологичните характеристики на болестта или с невъзможността им да понесат по-агресивно лечение. Проучвания, сравняващи двете стадиращи системи, показват, че корелацията между тях е само 36%. Това вероятно се дължи на факта, че DSS индиректно измерва туморната маса, докато ISS е статистически модел, фокусиран върху продължителността на преживяемостта. Освен това, определени цитогенетични аномалии, като del17p, t(4;14), t(14;16), влияят на преживяемостта, независимо от клиничния стадий по

ISS, което налага разработване на нова, подобрена стадираща система. Ревизираната международна стадираща система (R-ISS) е представена през 2015 г. и е приложима при новодиагностицирани пациенти с ММ. Освен серумния албумин и $\beta 2\text{MG}$, включени в ISS, тя добавя три високорискови хромозомни аномалии (определени чрез FISH), както и нивото на ЛДХ. След анализ на 4445 пациенти са определени три прогностични групи (R-ISS I-III) с различна 5-годишна обща OS, варираща от 82% за първи стадий, 62% за втори и 40% за трети. В сравнение с ISS, R-ISS осигурява по-точна стратификация на риска, включвайки биологичните характеристики на ММ, което потвърждава хетерогенната природа на заболяването. В подкрепа на подобрената прогностична роля на R-ISS спрямо ISS са проведени различни проучвания. В едно от тях се отбелязва по-висока дискриминативна сила и по-точна корелация при пациентите, лекувани с нови медикаменти. Въпреки това, при тези, класифицирани като ISS III, чрез R-ISS не е постигнато допълнително по-точно риск-стратифициране. Един от недостатъците на ревизираната система е, че за разлика от ISS, където има сравнително равномерно разпределение на пациентите в трите рискови групи, при R-ISS по-голяма част от случаите се класифицират във втори стадий (62%). Тези пациенти представляват твърде хетерогенна група с различна вътрегрупова преживяемост.

Нарушенията в 1-ва хромозома, които се откриват в 40% от новодиагностицираните пациенти (наличие на три или повече копия), нехомогенното разпределение на рисковите групи и допълнителното прогностично значение на наличието на повече от една високорискова мутация, включена в R-ISS, са основните причини за втората ревизия на международната система (R2-ISS), представена през 2022 г. В допълнение, $t(14;16)$, която е включена в R-ISS, е изключена от R2-ISS поради нейната рядкост и недостатъчно убедителни данни за значението ѝ като лош прогностичен белег. Новата система разпределя пациентите в четири групи, като основното предимство е по-хомогенното разпределение на пациентите във втори стадий спрямо R-ISS. Това допълнително подобрява инициалното стратифициране на риска.

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА СЪОТНОШЕНИЕТО НА ХЕМАТОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ММ

От представеното изложение става ясно, че напредъкът в разбирането на биологичните характеристики на ММ е свързан с натрупването на солидни данни относно влиянието на различни цитогенетични аномалии, които могат да бъдат открити както чрез стандартни цитогенетични методи, така и чрез секвениране от следващо поколение. Тези молекулярни изменения все повече навлизат в рутинната

практика и служат като основа за риск-стратифициращите системи, които периодично се актуализират. Клинични изследвания доказват тяхната безспорна прогностична стойност по отношение на ефекта от прилаганото лечение, постигнатия терапевтичен отговор, преживяемостта без прогресия и общата преживяемост. Въпреки важноста на тези изследвания, част от тях са трудоемки и скъпи, което ги прави трудно достъпни в рутинната клинична практика.

Пълната кръвна картина (ПКК) е рутинно и достъпно изследване, което е неизменна част от основния лабораторен панел. Чрез анализ на левкоцитите, еритроцитите и тромбоцитите, тя предоставя количествена оценка на отделните хематологични показатели. Изчислените съотношения между различните кръвни индекси служат като маркери на системно възпаление и съпътстващия имунен отговор. Нарастващ брой публикации демонстрират клиничното значение на съотношенията между неутрофили и лимфоцити (NLR), тромбоцити и лимфоцити (PLR) и лимфоцити към моноцити (LMR) при различни инфекциозни, сърдечно-съдови, онкологични и хематологични заболявания. Сред малигнените хемопатии, ролята на съотношенията между хематологичните индекси при ММ привлича научен и клиничен интерес от години. Възпалителните маркери се считат за индиректно отражение на състоянието на костно-мозъчната микросреда, която влияе на процесите, регулиращи растежа, оцеляването, миграцията и дори лекарствената резистентност на миеломните клетки. Нарастващ брой публикации демонстрират корелацията между тези съотношения и прогнозата на болестта.

РОЛЯ НА СЪОТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ НЕУТРОФИЛИ И ЛИМФОЦИТИ (NLR)

Повишеното съотношение между неутрофили и лимфоцити се дължи на намаление на циркулиращите лимфоцити и увеличен брой на неутрофилите. Има данни, че повишеното неутрофилно ниво, като сурогат на миелоидните супресорни клетки (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC), може да служи като маркер за системно възпаление, което създава благоприятна микросреда за инициране, растеж и прогресия на туморните клетки. Обратно, намаленият лимфоцитен брой е маркер за имunosупресия, която се асоциира с лоша прогноза при редица онко-хематологични заболявания. По този начин взети заедно, неутрофилите и лимфоцитите отразяват взаимодействието между туморната микросреда и капацитета на имунния отговор на гостоприемника. Изследвания върху нормалното съотношение при здрави индивиди показват значителни междупопулационни различия. В едно ретроспективно проучване, проведено сред 416 здрави лица на възраст от 21 до 66 години, за средна стойност на NLR е опре-

делено 1.65 (0.78-3.53). В друго изследване, включващо 2212 участници на възраст между 35 и 70 години, средната стойност е изчислена на 1.70 ± 0.70 (0.23-8.61).

Наред с утвърдените прогностични маркери като серумен албумин, $\beta 2$ микроглобулин, ЛДХ и СУЕ, се акцентира върху ролята на NLR при новодиагностициран Множествен миелом като бърз, евтин и широко достъпен маркер. В проучване с 60 пациенти с новооткрит MM е демонстрирана прогностичната стойност на NLR чрез корелацията му със стадия на заболяването, като най-високи стойности се наблюдават при напреднала болест. В друго проучване, включващо 151 новодиагностицирани пациенти, също е установено, че съотношението на NLR е статистически значимо по-високо в сравнение със здрави контроли (2.79 ± 1.82 срещу 1.9 ± 0.61 , съответно; $p < 0.0001$). Освен това, пациентите с $NLR < 2$ при поставяне на диагнозата показват по-добра обща преживяемост спрямо тези с $NLR \geq 2$ (5-годишна OS 87.5% спрямо 42.4%, $p < 0.0001$). Особен интерес представлява въпросът дали NLR може да има предиктивна роля при пациенти, лекувани с новите класове медикаменти, и дали може да бъде използвано в комбинация с ISS за подобряване на рисковата стратификация. Авторите на едно ретроспективно проучване, включващо 309 новодиагностицирани пациенти, лекувани с режими, включващи протеазомен инхибитор и/или имуномодулатор, потвърждават прогностичното значение на NLR при праг на съотношението (cut-off value) равно на 2. Резултатите показват, че при пациенти с $NLR < 2$, 5-годишната PFS и OS са съответно 25.5% и 66.6%, $p=0.015$, докато при $NLR \geq 2$ те са 18.2% и 36.4%, $p=0.0002$. В допълнение, при пациентите, подложени на ASCT се наблюдава статистически значима разлика в PFS в зависимост от NLR. Средната PFS е 22.1 месеца при $NLR \geq 2$ спрямо 43.4 месеца при $NLR < 2$. Комбинирайки ISS с NLR, изследователите разработват нова прогностична система, наречена ISS-NLR, която позволява по-точна прогноза за изхода от заболяването, особено за пациенти под 65 години със стадиране по ISS I. Тази система обособява три категории: ISS-NLR много нисък риск (ISS I и $NLR < 2$), ISS-NLR стандартен риск (ISS II, ISS I и $NLR \geq 2$ или ISS III и $NLR < 2$) и ISS-NLR много висок риск (ISS III и $NLR \geq 2$). Пет годишната PFS за трите категории е съответно 39.3%, 19.4% и 10.9%, а пет годишната OS - съответно 95.8%, 50.9% и 23.6%.

Прогностичната роля на NLR е анализирана и при пациенти, неподходящи за трансплантация (TIE). В ретроспективно проучване, включващо 176 лица със симптоматичен MM, лекувани с bortezomib, melphalan и prednisolone (VMP), пациентите са разделени в две групи - с висок NLR (≥ 1.51) и с нисък NLR (< 1.51). Тези с висок NLR показват статистически значимо по-ниска 2-годишна OS (72.2% срещу 84.7%, $p = 0.0354$) и по-нисък процент на постигане

на пълен отговор (CR + stringent CR) – 10.8% срещу 26.1%, $p = 0.0148$. В допълнение, NLR е определен като независим прогностичен фактор, повлияващ общата преживяемост.

В подкрепа на тези резултати, през 2018 г. е публикуван Мета-анализ, обединяващ данните от 8 проучвания и включващ общо 1886 пациента. Авторите стигат до извода, че високо NLR се асоциира с намалена обща преживяемост, свободна от прогресия преживяемост, типа моноклонал компонент (леко-верижен), стадия по ISS (напреднал) и отговора към приложената терапия.

РОЛЯ НА СЪОТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ ЛИМФОЦИТИ И МОНОЦИТИ (LMR)

Клетките на моноцито-макрофагния ред имат ключова роля в процеса на инициране на имунния отговор. В зависимост от техния подтип, функциите им могат да включват както фагоцитоза, така и секреция на цитокини, които активират и модулират придобития имунитет. Те се делят на M1 и M2 макрофаги в зависимост от техните про- или антиинфламаторни свойства. В туморната микросреда, моноцитите играят важна роля в модулирането на туморогенезата чрез секреция на TNF α и IL-1. Увеличеният брой на тези клетки е свързан с лоша прогноза при различни малигнени заболявания. Моноцитите могат да се диференцират в тумор-асоциирани макрофаги (TAMs), които влияят върху туморния растеж, стимулират пролиферацията, лимфо- и ангиогенезата, съдействащи развитието на метастази. Доказано е наличие на лимфома-асоциирани макрофаги (LAMs) при Ходжкинови и B-клетъчни неходжкинови лимфоми, които също са асоциирани с лоша прогноза. Популацията на лимфоцитите и моноцитите в периферната кръв и тяхното съотношение (LMR) отразяват взаимодействието между имунния капацитет на организма и туморната микросреда. Това съотношение е валидирано като имуноен маркер, корелиращ с общата преживяемост и прогнозата на заболяването при редица нехематологични и хематологични неоплазии.

Значението на LMR при новодиагностициран MM привлича все по-голямо научно и клинично внимание. Това се дължи на факта, че тези две клетъчни популации играят важна роля в еволюцията на заболяването. Прогресията от безсимптомна форма на болестта (MGUS) до активно заболяване е свързана с промяна в баланса между имунния контрол на организма и неконтролираното делене на плазматичните клетки. Изследванията *in vitro* показват, че макрофагите (TAMs) спомагат оцеляването и стимулират пролиферацията на миеломните клетки, като същевременно ги предпазват от спонтанна и лекарствено-асоциирана апоптоза, чрез секреция на IL-6 и съдов ендотелен растежен фактор (VEGF).

Имунната система, представена основно от лимфоцитите в периферната кръв, е с намален капацитет при пациенти с ММ, което се изразява в повишена честота на инфекции и вторични неоплазии. Нивото на В лимфоцити, NK клетки и CD4+ Т лимфоцитите, както и нивото на нормалните имуноглобулини при тези пациенти, е значително по-ниско в сравнение със здрави индивиди.

Клиничното значение на LMR е потвърдено в изследване, проведено сред 372 пациенти, диагностицирани между 2004 и 2014 г. Резултатите показват, че LMR < 3.6 се регистрира при по-възрастни пациенти, с по-напреднала болест, по-голяма костно-мозъчна инфилтрация и по-ниско ниво на хемоглобин (при поставяне на диагнозата). Освен това, LMR може независимо да предскаже вероятността за наличие на del(17p) и t(4;14). Пациентите с LMR ≥ 3.6 имат по-добри резултати, включително по-дълга средна PFS (43 месеца срещу 24 месеца) и по-дълга OS (62 месеца срещу 48 месеца)

В друго ретроспективно проучване, включващо 208 пациента, диагностицирани между 2006 и 2013 г., които са лекувани с режими, включващи Bortezomib (63%), Thalidomide или Lenalidomide (60%) и последваща АСКТ (при 95% от пациентите), също е установено, че при LMR < 3.6, PFS е статистически значимо по-кратка (18.5 месеца срещу 40.5 месеца). Тази тенденция е наблюдавана както при режими, съдържащи протеазомен инхибитор, така и при тези лекувани с имуномодулатор.

Въпреки успеха на съвременните терапии, ММ остава нелечим, а дори при дълбок терапевтичен отговор е неизбежна поява на рецидив. Значението на LMR като прогностичен маркер не е добре проучено при рефрактерна и/или рецидивираща болест. Интерес представляват резултатите от проучване, което сравнява LMR с успеха от лечение с Isatuximab-съдържащи режими. Изследването показва, че пациентите, лекувани с комбинацията Isatuximab, Pomalidomide и Dexamethasone (IsaPd) и с LMR ≥ 4 преди започване на лечението, имат значително по-добри резултати, включително по-дълга едногодишна свободна от прогресия преживяемост (63.9% срещу 37.1%) и по-добра обща преживяемост (88.3% срещу 62.3%) в сравнение с пациентите с LMR < 4.

РОЛЯ НА СЪОТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ ТРОМБОЦИТИ И ЛИМФОЦИТИ (PLR)

Тромбоцитите, освен че играят основна роля в процесите на хемостаза и тромбоза, също така са част от туморната микросреда, където изпълняват различни функции, допринасящи за оцеляването и прогресията на солидните и хематологични неоплазии. Тези функции се осъществяват чрез редица механизми. Образуването на агрегати с туморни клетки подпомага тяхното оцеляване, разпростра-

нение и инвазия в различни органи, като същевременно създава защитен щит, който ги предпазва от разрушаване в циркулацията, от имунната защита на гостоприемника и особено от NK-клетките. Един от механизмите за модулация имунния отговор се осъществява чрез секрецията от тромбоцитите на трансформиращ растежен фактор- бета (TGF- β), който инхибира действието на субпопулацията на цитотоксичните Т-лимфоцити, а същевременно стимулира действието на Т-регулаторните лимфоцити, които имат роля в метастазирането.⁵² Секрецията на други растежни фактори: съдов ендотелен растежен фактор (VEGF) и тромбоцитен растежен фактор (PDGF) стимулират неоангиогенезата и по-този начин подобряват кръвоснабдяването на туморните клетки, което има отношение за техния растеж. Освобождаването на биологично активни молекули: липиди, растежни фактори и микро-РНКи от тромбоцитите спомага развитието на лекарствена резистентност чрез различни взаимодействия и модифициране на туморната микросреда.

Един от факторите, спомагащи растежа и развитието на неопластичните плазматични клетки е секрецията на различни цитокини от клетките на туморната микросреда. Тромбоцитите, които служат като резервоар на над 30 различни цитокини с функция на растежни фактори, спомагат развитието на ММ чрез повишена експресия на interleukin 1 β . Този цитокин е от особено значение за туморния егرافтмънт в костния мозък и пролиферация на плазматичните клетки. В допълнение, тромбоцитите на пациенти с ММ показват повишено състояние на активация, което корелира с прогресия на заболяването. Интересно, тази хиперактивация е очевидна дори в премалигнените стадии като моноклонална гамапатия (MGUS) и тлеещ миелом (SMM).

Съотношението на тромбоцити към лимфоцити (PLR) е важен биологичен маркер с прогностично значение при различни неопластични заболявания. Повишеното PLR е свързано с по-неблагоприятна прогноза и намалена обща преживяемост при солидни тумори. Тази характеристика е обект на изследвания при пациенти с ММ. Въпреки че при солидните тумори високото PLR обикновено се свързва с по-лоша прогноза, обратно в някои проучвания при миеломната болест намаленото PLR е асоциирано със значително по-лоша прогноза и по-ниска преживяемост без прогресия, в сравнение с пациентите с високи стойности на PLR, лекувани с Bortezomib-съдържащи терапевтични режими. В допълнение, проучвания като това на Shi и колеги потвърждават неблагоприятното значение на намаленото PLR и го класифицират като независим лош прогностичен фактор за преживяемост без прогресия. Това вероятно се дължи както на инфилтрацията на плазматични клетки в костния мозък, нарушаваща нормалната хемопоеза, така и на намалената преживяемост на тромбоцитите при прогресираща

миеломната болест. Освен това, се наблюдава променена функция на тромбоцитите в резултат на взаимодействието им с моноклонални протеини. Не на последно място, значителна роля играят повишените нива на IL-6, IL-1 и тромбопоетин (TPO) при тромбоцитопения. Тези цитокини са основни промотори на увеличената преживяемост на миеломни клетки, чрез повишена регулация на антиапоптозните механизми и неоангиогенезата. Въпреки това, в мета-анализ, обединяващ 6 проучвания и общо 1560 пациента с множествен миелом не е открита статистически значима разлика в общата преживяемост и свободната от прогресия преживяемост спрямо стойността на PLR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средната обща преживяемост при ММ продължава да се увеличава, като има данни, че при съвременно лечение тя може да надвиши 10 години. Разработени са прогностични системи, които използват лабораторни, клинични и молекулярно-генетични параметри за стадиране на заболяването и прогнозиране на отговора към лечението и общата преживяемост. Различните скали имат своите предимства и недостатъци, като все по-голямо значение се отдава на цитогенетичните аномалии, откриваеми както при поставяне на диагнозата, така и при прогресия на заболяването. Все повече от тези изследвания навлизат в рутинната практика, но част от тях са скъпи и трудоемки, което ограничава тяхното използване. Това налага търсенето и валидирането на достъпни прогностични маркери, които да подобрят стратифицирането на риска.

Чрез анализ на неутрофилите, лимфоцитите, моноцитите и тромбоцитите, както и различни съотношения между тях, е възможно да се оцени взаимодействието на туморната микросреда и имунната система на гостоприемника. Смята се, че системното възпаление е фактор, предразполагащ прогресията и оцеляването при различни солидни и хематологични неоплазии. Нарушената имунна защита, изразена чрез абсолютна лимфопения, обуславя намалените възможности на организма за борба с туморните клетки и е причина за разрастване на туморната маса. Съотношенията между неутрофили и лимфоцити (NLR), лимфоцити и моноцити (LMR) и тромбоцити и лимфоцити (PLR) отразяват тези взаимодействия. Налични са убедителни данни, че повишение на NLR и намаление на LMR могат да бъдат индикатори за по-лоша прогноза на заболяването. Данните относно съотношението PLR са по-разнородни, като някои изследвания показват, че по-високи стойности на това съотношение могат да бъдат свързани с по-добра прогноза. За да се потвърди ролята на тези съотношения, включително валидиране на конкретни cut-off стойности са необходими

допълнителни изследвания и комбиниране с други лабораторни и клинични параметри.

В заключение, съотношенията между неутрофили и лимфоцити (NLR), лимфоцити и моноцити (LMR) и тромбоцити и лимфоцити (PLR) са обещаващи биомаркери за оценка на заболяването при новодиагностициран ММ. Те индиректно предоставят важна информация за възпалителния отговор на организма, активността на миеломните клетки и отговора към лечението. Бъдещите изследвания трябва да се съсредоточат върху по-задълбоченото изследване на тези съотношения и тяхната роля в клиничната практика, за да се оптимизира лечението и прогнозата на пациентите с множествен миелом.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Слави Спасов

Клиника по хематология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ ЕАД

бул. Никола Вапцаров 51Б, ет. 6, София, 1421,

тел.: +359 879 221 150

e-mail: slavispasov95@gmail.com

Corresponding author:

Dr. Slavi Spasov

Hematology Clinic, Acibadem City Clinic UMHAT “Tokuda”,

Sofia, Nikola Vaptsarov 51b Blvd, Sofia, 1421,

tel.: +359 879 221 150

e-mail: slavispasov95@gmail.com

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Padala, S.A.; Barsouk, A.; Barsouk, A.; Rawla, P.; Vakiti, A.; Kolhe, R.; Kota, V.; Ajebo, G.H. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci.* 2021, 9, 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
3. National Cancer Institute (NCI). *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Available at: <https://seer.cancer.gov/>
4. S.V. Rajkumar. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 99 (9) (2024), pp. 1802-1824, 10.1002/ajh.27422
5. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, et al. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 2;15(5):1558. doi: 10.3390/cancers15051558. PMID: 36900349; PMCID: PMC10000382.
6. Attal, M.; Harousseau, J.L.; Stoppa, A.M.; et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myelome*. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 91–97
7. Elbezanti W.O.; Challagundla, K.B.; Jonnalagadda, S.C.; Budak-Alpdogan, T.; Pandey, M.K. Past, Present, and a Glance into the Future of Multiple Myeloma Treatment. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 415. <https://doi.org/10.3390/ph16030415>
8. Attal, M.; Lauwers-Cances, V.; Marit, G.; Caillot, D.; Moreau, P.; Facon, T.; Stoppa, A.M.; Hulin, C.; Benboubker, L.; Garderet, L.; et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1782–1791.
9. Gozzetti, A.; Ciofini, S.; Simoncelli, M., et al. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(5), 2022 <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052658>
10. Michele Cavo, Jesus San-Miguel, Saad Z. Usmani, et al.; Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood* 2022; 139 (6): 835–844. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011101>

11. NCCN Guidelines Version 1.2025 Multiple Myeloma
12. Voorhees, Peter M et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, Volume 10, Issue 10, e825 - e837.
13. Pieter Sonneveld, M.D., Ph.D., Meletios A. Dimopoulos, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024;390:301-313. VOL. 390 NO. 4 DOI: 10.1056/NEJMoa2312054
14. Thierry Facon et al., Phase 3 study results of isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-VRd) versus VRd for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (IMROZ). *JCO* 42, 7500-7500(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7500
15. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. *Haematologica*. 2020 Oct 1;105(10):2358-2367. doi: 10.3324/haematol.2020.247015. PMID: 33054076; PMCID: PMC7556665.
16. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024; 99(9): 1802-1824. doi:10.1002/ajh.27422
17. R Bataille et al., Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *JCO* 4, 80-7(1986). DOI:10.1200/JCO.1986.4.1.80
18. Durie, B.G.M. and Salmon, S.E. (1975), A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36: 842-854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U)
19. Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC. eds. *Williams Hematology*, 10e. McGraw-Hill Education; 2021. Page 1845.
20. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, et al., Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009 Aug;23(8):1528-34. doi: 10.1038/leu.2009.61. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19322205; PMCID: PMC2726276.
21. Antonio Palumbo, Hervé Avet-Loiseau, Stefania Oliva et al., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO* 33, 2863-2869(2015). DOI:10.1200/JCO.2015.61.2267.
22. Cho H, Yoon DH, Lee JB, et al., and the Korean Multiple Myeloma Working Party. Comprehensive evaluation of the revised international staging system in multiple myeloma patients treated with novel agents as a primary therapy. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1280-1286. doi: 10.1002/ajh.24891. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28833417.
23. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al., Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614. Epub 2022 May 23. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):4032. doi: 10.1200/JCO.22.02228. PMID: 35605179.
24. Abdallah, N.H., Binder, M., Rajkumar, S.V. et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 12, 21 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00611-x>
25. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636. PMID: 35408994; PMCID: PMC8998851.
26. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078. PMID: 34161115.
27. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, et al. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 21;24(18):14378. doi: 10.3390/ijms241814378. PMID: 37762680; PMCID: PMC10531986.
28. Cupp, M.A., Cariolou, M., Tzoulaki I. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* 18, 360 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>.
29. Mu, S., Ai, L., Fan, F. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int* 18, 119 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0609-9>.
30. Koh YW, Kang HJ, Park C, et al. The ratio of the absolute lymphocyte count to the absolute monocyte count is associated with prognosis in Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor-associated macrophages. *Oncologist*. 2012;17(6):871-80. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0034. Epub 2012 May 15. PMID: 22588324; PMCID: PMC3380887.
31. Beltran BE, Castro D, De La Cruz-Vargas JA, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Feb;184(4):650-653. doi: 10.1111/bjh.15141. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29479670.
32. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jul;23(7):1204-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146. Epub 2014 May 3. PMID: 24793958.
33. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):10-24. doi: 10.1038/leu.2008.259. Epub 2008 Oct 9. PMID: 18843284; PMCID: PMC3418600.
34. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies - A Narrative Review. *Cancer Manag Res*. 2020 Apr 29;12:2961-2977. doi: 10.2147/CMAR.S245928. PMID: 32425606; PMCID: PMC7196794.
35. Forget P, Khalifa C, Defour JP, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051; PMCID: PMC5217256.
36. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med*. 2019 Summer;10(3):320-325. doi: 10.22088/cjim.10.3.320. PMID: 31558995; PMCID: PMC6729162.
37. Seyam, Marwa Mohamed; Esheba, Noha Elsayed; Eid, Manal Abdelwahed, et al. (2023) „Red cell distribution width, neutrophil lymphocyte ratio and interleukin 10 are good prognostic markers in multiple myeloma,” *BioMedicine*. Vol. 13 : Iss. 2, Article 4. DOI: 10.37796/2211-8039.1405
38. Kelkilti E, Atay H, Cilingir F, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Ann Hematol*. 2014 May;93(5):841-6. doi: 10.1007/s00277-013-1978-8. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24337486.
39. Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. *Ann Hematol*. 2015 Nov;94(11):1875-83. doi: 10.1007/s00277-015-2462-4. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26223359; PMCID: PMC4695982.
40. Uz B. The Prognostic Value of the Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Transplantation-Ineligible Patients with Multiple Myeloma. *Acta Haematol*. 2018;140(3):157-158. doi: 10.1159/000491988. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253407.
41. Zeng Q, Liu Z, Li Q, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12678. doi: 10.1097/MD.00000000000012678. PMID: 30313061; PMCID: PMC6203562.
42. Wu, Qingbin MDa,b; Hu, Tao MDa,b; Zheng, Erliang MDa,b; Deng, Xiangbing MDa; Wang, Ziqiang MD, PhDa,* Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis. *Medicine* 96(22):p e7051, June 2017. |DOI: 10.1097/MD.00000000000007051
43. Stephen M. Ansell et al., Cellular Composition of the Tumor Microenvironment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 33, e91-e97(2013). DOI:10.14694/EdBook_AM.2013.33.e91
44. J. Kim, R. A. Denu, B. A. Dollar et al., "Macrophages and mesenchymal stromal cells support survival and proliferation of multiple myeloma cells," *British Journal of Haematology*, vol. 158, no. 3, pp. 336-346, 2012.
45. G. Pratt, O. Goodyear, and P. Moss, "Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma," *British Journal of Haematology*, vol. 138, no. 5, pp. 563-579, 2007.
46. Romano, Alessandra, Conticello, Concetta, Cavalli, Maide, Vetro, Calogero, La Fauci, Alessia, Parrinello, Nunziatina Laura, Di Raimondo, Francesco, *Immunological Dysregulation in Multiple Myeloma Microenvironment*, *BioMed Research International*, 2014, 198539, 10 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/198539>
47. Dosani, T., Covut, F., Beck, R. et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 7, e579 (2017). <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.60>
48. Romano, A., Laura Parrinello, N., Cerchione, C. et al. The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. *Blood Cancer Journal* 7, 649 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0019-6>
49. Shimazu, Y., Kanda, J., Onda, Y. et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts the efficacy of isatuximab plus pomalidomide in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother* 73, 135 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03711-8>
50. Schmiecl L, Höglund P, Meinke S. Platelet-Mediated Protection of Cancer Cells From Immune Surveillance - Possible Implications for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2021 Mar 10;12:640578. doi: 10.3389/fimmu.2021.640578. PMID: 33777033; PMCID: PMC7988080.
51. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther*. 2016 Jan;157:112-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.005. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26615781.
52. Dovizio M, Ballerini P, Fullone R, et al. Multifaceted Functions of Platelets in Cancer: From Tumorigenesis to Liquid Biopsy Tool and Drug Delivery System. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 16;21(24):9585. doi: 10.3390/ijms21249585. PMID: 33339204; PMCID: PMC7765591.
53. Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, Holmes CE. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *J Cell Physiol*. 2014 Aug;229(8):1005-15. doi: 10.1002/jcp.24539. PMID: 24374897.
54. Huong PT, Nguyen LT, Nguyen XB, et al. The Role of Platelets in the Tumor-Microenvironment and the Drug Resistance of Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 19;11(2):240. doi: 10.3390/cancers11020240. PMID: 30791448; PMCID: PMC6406993.
55. Takagi S, Tsukamoto S, Park J, et al. Platelets Enhance Multiple Myeloma Progression via IL-1β Upregulation. *Clin Cancer Res*. 2018 May 15;24(10):2430-2439. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2003. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29440174.
56. O'Sullivan LR, Meade-Murphy G, Gilligan OM, et al. Platelet hyperactivation in multiple myeloma is also evident in patients with premalignant monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2021 Jan;192(2):322-332. doi: 10.1111/bjh.16774. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32478420.
57. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jul;23(7):1204-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146. Epub

2014 May 3. PMID: 24793958.

58. Zhang Q, Wang Y, Shi W, et al. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in multiple myeloma patients treated with a bortezomib-based regimen. *Sci Rep.* 2025 Jan 13;15(1):1819. doi: 10.1038/s41598-024-84343-x. PMID: 39805912; PMCID: PMC11731002.
59. Shi L, Qin X, Wang H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017 Mar 21;8(12):18792-18801. doi: 10.18632/oncotarget.13320. PMID: 27852046; PMCID: PMC5386647.
60. Charalampous C, Goel U, Kapoor P, et al. Association of Thrombocytopenia With Disease Burden, High-Risk Cytogenetics, and Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated With Novel Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024 Oct;24(10):e329-e335. doi: 10.1016/j.clml.2024.05.020. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38955580.
61. Zhang X, Duan J, Wen Z, et al. Are the Derived Indexes of Peripheral Whole Blood Cell Counts (NLR, PLR, LMR/MLR) Clinically Significant Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma? A Systematic Review And Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Nov 23;11:766672. doi: 10.3389/fonc.2021.766672. PMID: 34888244; PMCID: PMC8650157.

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ

В. Бабачева^{1,3}, В. Горанова-Маринова^{1,3}, Ж. Грудева-Попова^{2,3}

1 – Секция по хематология, Първа катедра по вътрешни болести, МУ-Пловдив

2 – Катедра по клинична онкология, МУ-Пловдив

3 – Клиника по клинична хематология, УМБАЛ "Св.Георги" - ЕАД, гр. Пловдив

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA

V. Babacheva^{1,3}, V. Goranova-Marinova^{1,3}, Zh. Grudeva-Popova^{2,3}

1 – Hematology section, Department of Internal Medicine, Medical University-Plovdiv

2 – Department of Clinical Oncology, Medical University-Plovdiv

3 – Clinic of Clinical Hematology, UMHAT "St.George" Plovdiv

Резюме. Таласемията е най-често срещаната вродена хемолитична анемия. Характеризира се с неефективно костномозъчно кръвотворене, екстрамедуларна хемопоеза, хемолиза и повишено отлагане на желязо в различни тъкани и органи. Въпреки че не малка част от конгениталните заболявания са асоциирани с различна по степен ментална ретардация, пациентите с бета-таласемия са "пощадени". Като хронично болни, те често са психосоциално и емоционално обременени, но се приема, че нямат тежки нарушения в интелектуалното си развитие. В литературата има множество проучвания на когницията при деца с бета-таласемия майор (ТМ) и бета-таласемия интермедия (ТИ), но значително по-малко са данните при възрастните пациенти с тази патология. Чрез насочено подбрани невропсихологични тестове са оценявани вниманието, езика, паметта и екзекутивни функции, включвана е и образна диагностика, най-често ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Допуска се, че хиперсъсирваемостта и хроничната мозъчна хипоксия са сред основните фактори за променената мозъчна функция при пациентите с бета-таласемия. Роля вероятно играе и нивото на образованост, а дискусията остава въпросът за наличието на ексцесивно натрупано желязо в мозъчните структури и предполагаемата му токсичност.

Ключови думи: таласемия, когниция, хиперсъсирваемост, анемия, желязно свръхнатоварване

Abstract. *Thalassemia is the most common congenital hemolytic anemia. It is characterized by ineffective bone marrow hematopoiesis, extramedullary hematopoiesis, hemolysis, and increased iron deposition in various tissues and organs. Although, not a few congenital diseases are associated with varying degrees of mental retardation, patients with beta thalassemia are „spared“ from intellectual impairment.*

Being chronically ill, these patients are often psychosocially and emotionally burdened, but it is believed that they do not have severe intellectual disabilities. There are various publications investigating cognition in children with beta-thalassemia major (TM) and beta thalassemia intermedia (TI), but significantly less in adult patients with this pathology. Attention, language, memory, and executive functions have been evaluated using selected neuropsychological tests, and imaging diagnostics, most commonly magnetic resonance imaging (MRI), were included. Hypercoagulability and chronic cerebral hypoxia are hypothesized to be among the major contributors to altered brain function in patients with beta thalassemia. The educational level probably also plays a role, and the presence of excessively accumulated iron in brain structures and its presumed toxicity remains a matter of debate.

Key words: *thalassemia, cognition, anemia, hypercoagulability, iron overload*

ВЪВЕДЕНИЕ

Таласемията е вродено автозомно-рецесивно заболяване, което в по-тежките си форми (таласемия майор и интермедия) има клинично значима изява на анемия, иктер, органомегалия, вторична хемохроматоза. Адекватното лечение на болестта, както и своевременното купиране на усложненията, води до удължаване на живота на пациентите, но и ни

изправя пред нови предизвикателства, свързани с дългосрочни последици, резултат от болестта и асоциирани с лечението, които повлияват качеството на живот на болните. Въпреки по-голямото психосоциално натоварване е общоприето, че пациентите с таласемия имат запазено интелектуално развитие. Детайлното изследване на техните когнитивни функции, обаче, в болшинството от случаите, разкрива различни по степен нарушения.

Изследването на когницията включва оценка на вниманието, езика, вербалната, визуалната, визуално-пространствена памет и екзекутивни процеси, които са асоциирани с дейността на префронталния кортекс на главния мозък. Тази оценка се осъществява с помощта на специализирани невропсихологични тестове (1,2). Проучванията върху когницията изследват всички нейни аспекти или се фокусират върху отделни компоненти като внимание, памет или екзекутивни функции.

ЗАЩО КОГНИЦИЯТА Е ВАЖНА?

Специализираните невропсихологични тестове са широко използвани в клиничната практика за оценка на когницията с оглед разграничаване на леки когнитивни нарушения (ЛКН) и различните форми на деменция, вкл. Алцхаймер. По данни на Alzheimer's Association около 12-18% от хората над 60г. живеят с ЛКН, като 10-15% от тях прогресират в деменция всяка година. ЛКН могат да имат различна етиология: от начална фаза на болестта на Алцхаймер и други дегенеративни деменции, например фронто-темпорална деменция; съдова деменция до различни обратими когнитивни дефицити като депресия, алкохолизъм, метаболитни и ендокринни заболявания, инфекции, атеросклероза, нарушения в слуха и зрението, лекарствени ефекти и токсичност, тумори, а според някои автори дори като нормална част от процеса на стареене при по-възрастните хора. Деменцията, от своя страна, винаги се дължи на заболяване, увреждащо мозъка и е с прогресивен ход. Тя представлява лека или тежка загуба на когнитивни функции и една от формите е свързана със съдова увреда. По-изразените когнитивни нарушения затрудняват ежедневните дейности, влошават значително качеството на живот, а прогресията в деменция превръща страдащите в социално-икономическа тежест за обществото. В последните години се натрупват все повече доказателства, че пациентите с таласемия, деца и възрастни, са рискова група за когнитивни нарушения. Ето защо прецизната оценка на когнитивните функции със съвременни информативни методи и познаването на причините за нарушенията в тях са особено важна част от грижата и за пациента с таласемия майор или интермедия. Навременните и адекватни мерки, насочени към преодоляване на тези причини, може да предотврати или поне да забави прогресията в деменция.

ИМА ЛИ НАИСТИНА КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С ТМ И ТИ?

В литературата вече има достатъчно данни и почти всички изследвания доказват нарушени когнитивни функции при пациентите с ТМ и ТИ (3,4,5,6). В про-

учването на Elhabiby et al. се демонстрира сигнификантно намаление във всички когнитивни области при пациентите с таласемия (от 18г до 50г) в сравнение със здравите контроли, но интересна находка е факта, че между групите на пациентите с ТМ и ТИ регистрираните нарушения не се различават статистически, въпреки различните трансфузионни нужди и желязно свръхнатоварване (7). Има изнесени данни, че пациентите с по-изразена хемосидероза са с по-лоши резултати от когнитивните тестове, сравнено с пациентите с таласемия с по-ниско желязно свръхнатоварване и здрави контроли (3). Това поставя въпроса за ролята на желязното свръхнатрупване в патологията на когнитивните нарушения. В кохорта възрастни пациенти с таласемия от Индонезия когнитивните нарушения са в отрицателна корелация с феритина и позитивна корелация с нивата на хемоглобина и хематокрита, като изследването е проведено с теста МОСА-1на (Индонезийска версия на Monreal Cognitive Assessment) (8). При изследване на деца (от 6г до 15г) с бета-таласемия майор Dessoki H. et al. получават от тях значително по-малко верни отговори на WCST (Wisconsin's card sorting test- компютърен невропсихологичен тест). Авторите установяват положителна корелация с образователните постижения, нивата на хемоглобина, серумния феритин и обратна взаимовръзка с телното и чернодробните трансамини. От друга страна, не се открива статистически значима връзка с възрастта, пола, местожителството, продължителността на болестта и честотата на хемотрансфузиите (9). През 2015г. Raafat et al. доказват намалено средно FSIQ (Full-Scale Intelligence Quotient), перформанс IQ и невербално IQ при деца с ТМ, но не и вербално IQ. Не успяват да докажат ясна асоциация между IQ и някои от изследваните параметри (6). Gamayani, Uni et al. през 2017г. изследват вниманието и екзекутивните процеси при деца с бета-таласемия, а резултатите са подобни на публикуваните до онзи момент, а именно част от пациентите (в конкретното проучване една четвърт) имат когнитивни нарушения (10). През 2023г. Samar M. Elbahy et al. публикуват статия, в която описват сигнификантно намаление във всички WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for children-fourth edition) субтестове и петте индекса скорпа (VC, PR, WM, PS и общ скор) при педиатрични пациенти с ТМ, сравнено със здрави контроли (11). Подобни са и резултатите на Esraa Elmorsi Abdelaziz Elderini et al. от същата година, като в проучването са включени и пациенти с ТИ и отново е използван WISC-IV. Нещо повече, получените от тях данни разграничават двете групи болни, като резултатите са по-ниски сред пациентите с ТМ, отколкото тези с ТИ (12). Предвид възможността когнитивните нарушения да са субклинични, много автори препоръчват регулярна невропсихологична оценка на пациентите с таласемия майор (5,9,13).

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА НА КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТАЛАСЕМИЯ

Като вероятни причини за променените когнитивни функции при пациентите с бета таласемия се посочват най-често: хиперкоагулационният статус и бсвързаните с това съдови нарушения (14,15,18), анемичният синдром и хроничната хипоксия (9,17), желязното свръхнатрупване в мозъка, което остава дискусабилно (18), степента на образование, психологически фактори, асоциирани и със свръхпротективните родители, анормално самоопределяне на пациентите поради факта, че са хронично болни.

А. ТРОМБОЗИ

При пациентите с ТМ и ТИ рискът от тромбоза и тромбоемболизъм е значително по-висок в сравнение с общата популация, като нередко това е и причина за летален изход. Сред редицата предполагаеми фактори, свързани с високия тромботичен риск, като основни могат да се изтъкнат неефективната еритропоеза, анемичният синдром, желязното свръхнатрупване (20). Със съвременното лечение очакваната преживяемост при пациентите с таласемия майор и таласемия интермедия е почти удвоена. Това е свързано и с регистриране на по-висок процент усложнения, включително тромботични (19).

1. Неефективната еритропоеза е в основата на болестта и нейните най-важни клинични прояви. Налице е нарушена диференциация на еритроидните прогенитори, комбинирано с повишена пролиферация и апоптоза (21). При пациентите с бета-таласемия е променено съотношението между алфа и бета глобиновите вериги с ексцесивна продукция на алфа-субединици. Алфа-субединиците имат тенденция да се съединяват с хема в т.нар. хемихроми (22). Образованите хемихроми преципитират, формират реактивни кислородни групи (ROS) (23). Еритроцитните прекурсори разполагат със специална цитоплазматична антиоксидантна система, чиято роля е да неутрализира различни оксидативни радикали, но образуваните при бета-таласемия ROS, поради асоциацията си към клетъчната мембрана, остават недостъпни за нея и са много токсични. Ексцесивните ROS водят до оксидиране на важни мембранни компоненти и до експозиция на негативно заредени фосфолипиди. Активират се и растежни фактори на диференциацията (GDF11, GDF15), фосфорилиращи P-SMAD 2/3, SMAD 4, които чрез намаляване на GATA1 водят до инхибиране на еритроцитната матурация, заедно с повишаване на апоптозата (23). Нарушава се мембранния пермеабилитет, което в крайна сметка води до намаляване преживяемостта на засегнатите еритроцити и хемолиза. **Образованите абнормни еритроцити са с повишена кохезивност и агрегабилитет и имат съществе-**

на прокоагулационна роля .

2. Как желязното свръхнатрупване води до тромбоза? Множеството хемотрансфузии, както и хемолизата на еритроцитите, съдържащи патологичния хемоглобин, допринасят за повишаване на желязото в организма. Хемопоезата се амплифицира при наличието на ексцесивно желязо, което действа като бустер. Компенсаторно повишената хемопоеза при пациентите с бета-таласемия води до повишена продукция на еритроферон, директно потискащ хепсидина (24). Понижената експресия на хепсидин повишава интестиналната абсорбция и позволява лесен достъп на желязото от макрофагите до плазмата чрез феропортина, т.е. налице е активна абсорбция и рецикулация на желязо (24,25). При пациентите с таласемия серумния TfR1 е пропорционален на тежестта на неефективната еритропоеза и е асоцииран с ниска експресия на хепсидин и желязното свръхнатрупване (26). Ексцесивното желязо се явява прооксидантен кофактор, водещ до повишена продукция на хидроксилни радикали, които в кардиоваскуларните тъкани са асоциирани с повишена прогресия на атеросклерозата, доказано в експериментални модели (27-30). Хидроксилните радикали в мозъчните структури се считат за изключително реактивни и с капацитет да увредят мембрани, важни вътреклетъчни белтъци и ДНК (28), а лабораторни опити доказват желязо-зависимо генериране на ROS в клетъчни култури от ендотелни клетки. Тези и подобни резултати достоверно обясняват вероятния механизъм на протромбогенния ефект на повишеното желязо в организма.

3. Хроничната анемия и мозъчно-съдови инциденти. Големи, мултицентрови проучвания от Италия и Гърция потвърждават повишеното предразположение на пациентите с бета-таласемия към мозъчно-съдови инциденти. Освен клинично изявените тромбози, при аутопсия се установяват и т.нар. "тихи" тромбози, които вероятно също се отразяват на когницията при тези пациенти. Приема се, че тези "тихи" инсулти са пряко свързани с хроничната анемия при болните с таласемия. В условията на хипоксемия се включват компенсаторните механизми, чиято цел е да запази доставката на кислород към мозъчните структури. Именно такъв механизъм се явява повишаването на мозъчния кръвоток (29). Тази церебрална хиперемия в покой, обаче, е предпоставка за намаляване на резервния цереброваскуларен капацитет в условията на остро понижена кислородната доставка към мозъка или остро повишаване на метаболитните нужди. Като резултат може да се развие микроваскуларно нарушение или дори инсулт (29). Редица проучвания доказват, че при част от възрастните пациенти с ТИ, оценявани чрез магнитно-резонансна томография (МРТ) се откриват лезии в бялото мозъчно вещество (по-често малки или средни по размер), както и мозъчна атро-

фия (30). Ишемични мозъчни лезии са открити чрез МРТ основно в базалните ганглии, фронталната и париеталната област на мозъка (26).

Активирана хемостаза при пациенти с таласемия. По-високият риск от тромбоза при пациенти с таласемия се свързва с хронична активация и повишена агрегация на тромбоцитите (31). От друга страна, в серума и плазмата на пациенти с таласемия се доказват повишени нива на адхезивни ендотелни протеини (ICAM-1; E-selectin; VCAM-1; VonWillebrand Factor ;Trombomodulin) (32), което заедно с доказаната повишена активност на моноцитите (33) и активираните гранулоцити засилват ендотелната увреда. Абнормните еритроцити, които се характеризират с повишена кохезивност и агрегабилитет биват отстранявани от циркулацията и имат отношение към повишеното тромбообразуване при пациентите с таласемия, особено при тези със спленектомия (34). В литературата има данни за намалени нива на някои коагулационни фактори като плазмен протромбин протеин С и протеин S (35,36,37,38) и тези по-ниски нива също са асоциирани с повишен тромботичен риск. Още през 1987г. Musumeci S et al. публикуват собствени данни от изследване на протеин С и антитромбин III при 74 пациенти с бета-таласемия майор. При 70 пациенти установяват нива на протеин С под референтни стойности, а 41 от пациентите са с ниска активност на антитромбин III, като нивата и на двата маркера са по-ниски при спленектомираните пациенти. Изолирано понижаване на протеин С е открит при пациенти с придружаващ хроничен хепатит (39). От 129 пациента с бета-ТМ, бета -ТИ, алфа-ТИ, комбинирана алфа- и бета- таласемия в китайска популация протеин С дефицит е установен в 95.3% от тях, а протеин S дефицит при 77.5%. Авторите съобщават по-често намаляване паралелно на нивата на антигена и активността на протеин С и съответно на антитромбин III при изследваните пациенти (39). Ролята на конгениталните тромбофилни мутации FV Leiden, MTHFR C677T и Protrombin G2021A в повишаването на риска от тромбози при пациенти с ТМ и ТИ е все още неясна. Tansu et al., например, доказват наличие на мутации само при част от тези пациенти (най-често на MTHFR, следвано от FVLeiden и най-рядко хетерозиготна мутация на Protrombin G2021A) (35). Други проучвания заключват, че при пациентите с таласемия не се доказва по-висока честота на тромбофилните мутации (40). Екипът на Nigam, N не открива връзка на генния полиморфизъм (на MTHFR C677T, PT G20210A, FVL G1691A) с пациентите с ТМ, в сравнение със здрави контроли и изказват предположение, че този полиморфизъм не играе съществена роля в патогенезата на тромботичните инциденти при таласемичните пациенти (41).

В. АНЕМИЯТА И ХРОНИЧНА ХИПОКСИЯ В ЕТИОПАТОГЕНЕЗАТА НА НАРУШЕНАТА КОГНИТИВНА ФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТАЛАСЕМИЯ

Множество проучвания доказват корелация между анемичния синдром и нарушена когнитивна функция при възрастните хора без неврологични заболявания, както и връзка с развитието на деменция, вкл. болестта на Алцхаймер. През 2013г. Andro M et al. обобщават данните от различни обсервационни и проспективни проучвания, показващи позитивна асоциация между наличието на анемичен синдром и общото намаляване на когнитивните функции и развитието на деменция, както и наличие на връзка между анемията и екзекутивните функции (42). Su-Min Jeong et al. публикуват през 2017г. данни от национално здравно скрининг проучване, като не само потвърждават, че анемията е асоциирана с развитие на деменция, но и наблягат на факта, че стойности на хемоглобина под 80г/л повишават инцидентите на деменция в общата популация 5 пъти (43). Резултатите от мета-анализ на 20 проучвания, включващи 6558 участника, проведен от Woon-Man Kung et al., подкрепят наличните вече данни, че участниците с анемичен синдром са с повишен риск (1.59-пъти) от общо когнитивно нарушение, вкл. развитие на деменция и в частност болест на Алцхаймер (44). Причината се търси в ниските нива на хемоглобина, водещи до тъканна хипоксия и намалена доставка на кислород към главния мозък. Ниските нива на кислород в мозъчната тъкан ескалират процеса на образуване на β -amyloid, което води до дисрегулация на Ca^{++} канали и хиперактивация на Ca^{++} хомеостаза. Това може да обясни невротоксичността на β -amyloid и развитието впоследствие на обективно когнитивно нарушение. Продължителната хипоксия променя чувствителността и функционалната експресия и на жлезните канали, което е асоциирано с невродегенерация (45). В условията на анемично състояние организмът реагира с различни компенсаторни механизми, като в случая на лекостепенно понижаване на хемоглобина е налице вазодилатация. При тежка анемия, обаче, вазодилатацията не е достатъчна да осигури адекватна мозъчна перфузия и рискът от развитие на деменция се увеличава (43). Повишените нива на възпаление се явява един от основните контрибутори към подлежащата патофизиология на общото когнитивно нарушение, те са прекурсори на кардиоваскуларна болест, което играе важна роля в леките когнитивни нарушения и деменция късно в живота (45). Промените в мозъка, в частност в бялото мозъчно вещество, асоциирани с последиците от анемия, са предимно прогресия в хиперинтезитета, докато в кортекса е налице атрофия (46).

Пациентите с таласемия са с хемоглобин, понижен в различна степен. Това определя болните с ТМ и

ТИ, които са неадекватно трансфузирани, както и трансфузионно независимите ТИ, като рискови по отношение наличието на когнитивни нарушения и деменция (47).

С. ЖЕЛЯЗНО СВРЪХНАТРУПВАНЕ В ГЛАВНИЯ МОЗЪК

Желязното свръхнатрупване в таргетните органи се доказва с МРТ и това изследване се използва широко за оценка на ефекта от приложеното желязо-хелатиращо лечение. Тъй като при пациентите с бета таласемия не се наблюдават груби интелектуални дефицити, изследването на натрупване на свободно желязо в мозъка не е обект на много проучавания. Остава нееднозначен отговора на въпроса има ли ексцесивно натрупване на желязо в мозъчните структури и оказва ли токсично действие, отразяващо се в нарушенията на когнитивната функция при тези пациенти. Образните изследвания показват, че в мозъчните структури разпределението на желязо е доста неравномерно. Проучването на Metafratzi et al. оценява чрез МРТ натрупването на желязото в мозъка при пациенти с таласемия и доказва значително повишение R2 стойности в кортекс, путамен и нуклеус каудатус в сравнение със здрави контроли (52). Резултатите, получени на базата на количествен МРТ, разкриват най-интензивно натрупване на желязо в базалните ганглии (особено путамен и нуклеус каудатус), субстанция nigra и ред нуклеус, а най-малко в бялото мъзъчно вещество (53-57). Изброените структури с висока концентрация на желязо имат отношение към двигателния контрол и ексекутивните функции.

С. НИВО НА ОБРАЗОВАНОСТ

Пациентите с трансфузионно зависима бета-таласемия се нуждаят от регулярни хемотрансфузии, което води до системни отсъствия от училище/университет. Нуждата от домашно или болнично лечение на честите усложнения (вкл. инфекциозни и тромботични) може да намали общото време, отделено за обучение в сравнение със здравата популация. Elhabibi et al. доказват статистически значимо по-ниско ниво на образование при изследваните пациенти с ТМ и ТИ, сравнено с контролна група (7). Това се явява допълнителен психосоциален и емоционален товар за тези пациенти (48,49). От друга страна, родителите на деца с таласемия са свръхпротективни и обгрижващи, което предразполага към по-забавено емоционалното развитие („узряване“) на тези деца. В различни проучванията се доказва нарушена адаптация и наличието на различни психосоциални промени при деца с таласемия майор, които често изпитват негативни чувства като раздразнение, тъга, безнадеждност, страх от смъртта, безпомощност,

самота, липса на самоуважение (50,51). Пациентите с бета-таласемия са хронично болни и не рядко страдат от неправилна самооценка, тревожност и депресия, което има отношение към влошения когнитивен перформанс. Променено е и отношението на другите хора към тях, особено към пациентите с изразени стигми на болестта. Всички тези фактори имат отношение към социализацията на пациентите с таласемия и участието им като активни членове на обществото.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с бета-таласемия показват по-ниски резултати при изследване на когнитивната функция с различни невро-психологични тестове в сравнение със здрави контроли. Литературните данни посочват хроничната хипоксия и хиперкоагулабилитета като водещи причини за когнитивните нарушения при пациентите с ТМ и ТИ. Неясна остава ролята на желязото, отложено в мозъчните структури - има ли желязно свръхнатрупване и оказва ли токсично действие. Изследването на когницията при възрастни пациенти с ТМ и ТИ ще даде отговор на въпроса дали когнитивните нарушения персистират и/или се задълбочават с напредване на възрастта. Доказване на взаимовръзка между установените когнитивни нарушения с изброените фактори дава възможност за оценка на риска и своевременно профилактика. Докато лечението на таласемията към настоящия момент е насочено към поддържане на стойности на хемоглобина, осигуряващи адекватна оксигенация на всички органи, както и "извеждане" на ексцесивното свободно желязо от организма, то няма изработени стандарти за профилактика на тромботичните инциденти, вкл. "тихите" такива. Профилактирането на тромбофилната диатеза вероятно може да подобри когнитивните възможности на пациентите с трансфузионно зависима бета-таласемия, да намали усложненията и пролежаването в болнични заведения, както и значително да подобри качеството на живот на болните. Тъй като когнитивните нарушения при тези пациенти в повечето случаи са субклинични е необходимо насочено изследване с невро-психологични тестове като скрининг за влошена когниция с последваща превенция на рисковите фактори.

****Настоящата публикация е разработена по вътреуниверситетски проект № 19/2023г на МУ-Пловдив***

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Виктория В. Бабачева Клиника по клинична хематология, УМБАЛ Св.Георги" - ЕАД
Секция по хематология, Първа катедра по вътрешни болести, МУ-Пловдив*

Бул „Васил Априлов“ 15А
Телефон:0889377366
E-mail: drbabacheva@gmail.com

Corresponding author:

Dr. Viktoria V. Babacheva Clinic of clinical
Hematology, UMHAT“St. George”
Medical University - Plovdiv
Plovdiv, 15A, Vasil Aprilov blvd.
E-mail: drbabacheva@gmail.com

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol Res* 2000; 63(3-4): 289-98.
2. Di X, Рупма В, Biswal BB. Correspondence of executive function related functional and anatomical alterations in aging brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 41-50.
3. Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, Padovani A, Camarda R. Cognitive deficits in beta-thalassemia major. *Acta Neurol Scand* 2000;102(3):162-168.
4. Tartaglione I, Manara r, Caiazza M, Carafa PA, CasertaV, Ferrantino T, et al. Brain functional impairment in beta-thalassaemia: the cognitive profile in Italian neurologically asymptomatic adult patients in comparison to the report literature. *Br J Haematol* 2019;186(4):592-607.
5. Nemtsas P, Arnaoutoglou M, Perifanis V, Koutsouraki E, Orologas A. Neurological complications of beta-thalassemia, *Ann Hematol* 2015; 94(8):1261-5.
6. Raafat N, El Safy U, Khater N, Hassan T, Hassan B, Siam A, Youssef A, El Shabrawy A. Assessment of cognitive function in children with beta-thalassemia major: a cross-sectional study *J Child Neurol*. 2015;30(4):417-22.
7. Elhabiby MM, ElSalakawy W, Khalil SA, Hassan DI, Hjiislam SG. Cognitive dysfunction in β -thalassemia major and intermedia patients and its clinical correlates. *Middle East Curr Psychiatry* 2016; 23(3): 128-33.
8. Calista G, Gamayani U, Ong A, Rizal A, Wibisono Y, Amalia L, Panigoro R. Cognitive impairment detection in adult thalassemia patient using MOCA-INA, *MNJ Vol. 7 No. 1* (2021): January
9. Dessoki H, Soltan M, Ezzat A. Cognitive deficits in patients with β -thalassemia major. *Middle East Current Psychiatry: July 2018 - Volume 25 - Issue 3 - 127-130*
10. Gamayani U, Gartika P, Meidha LP, Cahyani A, Siti A, Panigoro R. Attention and executive function impairment in children with beta-thalassaemia major. *Journal of Biomedical and Clinical Sciences Volume 2, Special Issue, December 2017, 57 to 59*
11. Samar M. Elbahy, Sanaa H. Ayad, Rashad A. Elsayed, Elham Nawar, Cognitive Function Assessment in Paediatric Patients with Beta-Thalassemia Major. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine (January 2023) Vol. 90 (2), 2634-2642*
12. Elderini EEA, ELTohamy AM, EL-Tagui MH, Nassim MS. Cognitive impairment in beta thalassaemia major and intermedia pediatric patients: a cross-sectional study *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* (2023) 24:86
13. Economou M, Zafeiriou D, Kontopoulos E et al. (2006): Neurophysiologic and intellectual evaluation of beta-thalassemia patients. *Brain Dev.*, 28(1):14-18.
14. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in β -thalassemia intermedia: Breaking the silence. *Thromb Res* 2012; 130(5): 695-702.
15. Ansari B, Saadatnia M, Asghar Okhovat A. Watershed infarct in beta-thalassemia major patient. *Case Rep Neurol Med* 2017; 20172736402
16. Gamavani U, Calista C, Ong A, Fianza P, Panigoro R. Cognitive Examination in Thalassemia patients *The Open Psychology Journal* 2020, 13, 95-100
17. Koren A, Dan O, Levin C. Cognitive functions in adults with β -thalassemia major: before and after blood transfusion and comparison with healthy controls. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1375:19-27.
18. Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation - Clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2012; 1822(3): 350-60.
19. Sipahi T, Kara A, Kuybulu A, Egin Y, Akar N. Congenital thrombotic risk factors in beta-thalassemia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Oct; 15(5):581-4.
20. Succar J, Musallam KMand, Taher AT. Thalassemia and Venous Thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011, 3: e201
21. Libani I.V, Guy E.C., Melchiorri L, Schiro R, Ramos P, Breda, L, Scholzen T, Chadburn A, Liu Y, Kernbach M, et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2008, 112, 875-88519.
22. Yuan, J.; Kannan, R.; Shinar, E.; Rachmilewitz, E.A.; Low, P.S. Isolation, characterization, and immunoprecipitation studies of immune complexes from membranes of β -thalassemic erythrocytes. *Blood* 1992, 79, 3007-3013.
23. Longo, F.; Piolatto, A.; Ferrero, G.B.; Piga, A. Ineffective Erythropoiesis in β -Thalassaemia: Key Steps and Therapeutic Options by Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7229
24. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, Nemeth E, Ganz T. Erythroferone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2015, 126, 2031-2037.
25. Eldor A. Abnormal platelet functions in beta thalassemia. *Scand J Haematol*. 1978;20:447-452.
26. Manfrè L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R. MR imaging of the brain: Findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(6): 1477-80.
27. Lee TS, Shiao MS, Pan CC, Chau LY (1999) Iron-deficient diet reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Circulation* 99:1222-1229
28. Natacha E. Piloni , Virginia Fernandez , Luis A. Videla , Susana Puntarulo Acute iron overload and oxidative stress in brain *Toxicology* 314 (2013) 174-182
29. Choi S, O'Neil SH, Joshi AA, et al. Anemia predicts lower white matter volume and cognitive performance in sickle and non-sickle cell anemia syndrome. *Am J Hematol*. 2019;94:1055-1065.
30. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(1):54-59.
31. Houssain MAM, Hutton RA, Pavidon O, Hoffbrand AV. Platelet function in beta-thalassemia major. *J Clin Pathol*. 1979;32:429-433.
32. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, et al. Possible evidence of endothelial cell activation and disturbance in thalassemia: an in vitro study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1997; 28:141-148A.
33. Wiener E, Wanachiwanawin W, Chinprasertsuk S, et al. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in alpha- and beta-thalassemia syndromes: correlation with anaemia and monocyte activation. *Eur J Haematol*. 1996;57:364-369.
34. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2000;111:467-473.
35. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassemia major is already present in childhood. *Br J Haematol*. 1999;107:739-746.
36. Visudhiphan S, Ketsa-Ard K, Tumliang S, Piankijagum A. Significance of blood coagulation and platelet profiles in relation to pulmonary thrombosis in beta-thalassemia/Hb E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1994;25:449-456.
37. Shirahata A, Funahara Y, Opartkiattikul N, Fucharoen S, Laosombat V, Yamada K. Protein C and protein S deficiency in thalassaemic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1992; 23:65-73.
38. Salvatore Musumeci, Salvatore Leonardi; Riccardo Di Dio; Alberto Fischer; Giuseppina Di Costa Protein C and Antithrombin III in Polytransfused Thalassaemic Patients *Acta Haematol* (1987) 77 (1): 30-33
39. Yulan Huang , Yuan Long , Donghong Deng, Zhenfang Liu, Haimei Liang, Na Sun, Yuling Xu, Yongrong Lai, Peng Cheng Alterations of anticoagulant proteins and soluble endothelial protein C receptor in thalassemia patients of Chinese origin. *Thromb Res*. 2018 Dec; 172:61-6
40. Zalloua PA, Shbaklo H, Mourad YA, Koussa S, Taher A: Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients. *Thromb Haemost.* 2003, 89:767-768.
41. Nigam N, Singh KP, Agrawal M, Nigam S, Gupta H, Saxena Sh. MTHFR C677T, Prothrombin G20210A, and Factor V Leiden (G1691A) Polymorphism and Beta-Thalassemia Risk: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2020; 12(9):10743.
42. Andro M, Le Squire P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013;20:1234-40
43. Su-Min Jeong , Dong Wook Shin , Ji Eun Lee 1 , Jung Hyeon Hyeon , Jinkook Lee and SangYun Kim. Anemia is associated with incidence of dementia: a national health screening study in Korea involving 37,900 persons. *Alzheimer's Research & Therapy* (2017) 9:94 DOI 10.1186/s13195-017-0322-2
44. Kung W.-M, Yuan S.-P, Lin M.-S, Wu C.-C, Islam M.-M, Atique S, Souray M, Huang C.-Y, Wang Y.-C. Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2021, 11, 777.
45. Zhang X, Le W. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010;223:299-303.
46. Park SE, Kim H, Lee J, et al.: Decreased hemoglobin levels, cerebral small-vessel disease, and cortical atrophy: among cognitively normal elderly women and men. *Int Psychogeriatr*. 2016, 28:147-156
47. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, et al. Association of Mild Anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "health and Anemia" study. *PLoS One*. 2008;3:e1920
48. Tsiantis J, Dragonas T, Richardson C, Anastasopoulos D, Masera G, Spinetta J. Psychosocial problems and adjustment of children with beta-thalassemia and their families. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Dec;5(4):193-203.
49. Barouni M, Aroua S, Mellouli F, Bejaoui M, Abbas S. Psychosocial and academic consequences of beta-thalassemia major in Tunisia. *Soins Pédiatr Pueric*. 2019 May-Jun;40(308):38-42.
50. Elzaree F, Shehata M, Wakell M, et al. (2018). Adaptive functioning and psychosocial

problems in children with beta thalassemia major. *Open Access Maced J Med Sci*, 6 (12): 2337–2341.

51. Behdani F, Badiie Z, Hebrani P, et al. (2015). Psychological aspects in children and adolescents with major thalassemia: A case-control study. *Iran J Pediatr*, 25 (3): e322.
52. Metafratzi Z, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Tsampoulas C, Chaliassos N, Efremidis SC. T2 relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with β -thalassaemia major *British Journal of Radiology*, Volume 74, Issue 881, 1 May 2001, 407–410,
53. Meiru Bu, Xi Deng, Yu Zhang, Sean W. Chen, Muliang Jiang and Bihong T. Chen Therapeutic advances in Hematology 2023,vol14,1-11
54. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1045–1060.
55. Raab P, Ropele S, Bültmann E, et al. Analysis of deep grey nuclei susceptibility in early childhood: a quantitative susceptibility mapping and R2* study at 3 Tesla. *Neuroradiology* 2022; 64: 1021–1031.
56. Sotoudeh H, Sarrami AH, Wang JX, et al. Susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative disorders: a review. *J Neuroimaging* 2021; 31: 459–470.
57. Barbosa JH, Santos AC, Tumas V, et al. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 559–565.

КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ: ОТ БИОЛОГИЯТА КЪМ ПРОГНОЗАТА

К. Игнатова, Г. Михайлов

Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания – София

HAIRY CELL LEUKEMIA: FROM BIOLOGY TO PROGNOSIS

К. Ignatova, G. Mihaylov

Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Disease – Sofia

Резюме. Космато клетъчната левкемия (HCL) е рядка индолентна В – клетъчна неоплазия, характеризираща се с прогресивна костномозъчна недостатъчност в резултат на инфилтрация от зрели, средно – големи лимфоцити в костния мозък, слезката, а понякога и с екстрамедуларна локализация. Клинично се проявява с панцитопения, моноцитопения, спленомегалия, повишен риск от инфекции и рядко с лимфаденопатия, кожна инфилтрация и костно засягане. Задължително условие за поставяне на прецизна диагноза е наличието на характерен имунохистохимичен и имунофенотипен профил, както и установяването на характерната за болестта BRAF V600E мутация. Към настоящия момент липсва международна прогностична система за стратификация на риска, както и стадираща система. Като неблагоприятни прогностични фактори се считат възрастта, ексцесивната спленомегалия, левкоцитозата, високото ниво на В2 – микроглобулин, повишените стойности на ЛДХ, високият процент на циркулиращите левкемични клетки в периферната кръв, експресията на CD38, наличието на p53 и липсата на соматични мутации в IGHV. Обособена нозология е Космато клетъчната левкемия – вариант (HCL-V), която е биологично различна от класическата Космато клетъчна левкемия и е с характерна липса на моноцитопения и на BRAF V600E мутация.

Общата преживяемост и прогноза остават недостатъчно добре дефинирани, но са докладвани дългосрочни ремисии след стандартно лечение с пуринови аналози.

Настоящият обзор разглежда етиологичните и патогенетични механизми, диагнозата и прогностичните фактори при HCL.

Ключови думи: космато клетъчна левкемия, BRAF мутация, прогностични фактори.

Abstract. Hairy cell leukemia (HCL) is a rare indolent B – cell neoplasia characterized by progressive bone marrow failure resulting from infiltration by mature medium – sized lymphocytes in the bone marrow, spleen, and the sometimes with extramedullary localization. Clinically, it manifests with pancytopenia, monocytopenia, splenomegaly, increased risk of infections and rarely with lymphadenopathy, skin infiltration and bone involvement. A prerequisite for making a precise diagnosis is the presence of a characteristic immunohistochemical and immunophenotypic profile as well as the identification of the disease – specific BRAF V600E mutation. At present, there is no international prognostic score for risk stratification as well as staging system. Age, excessive splenomegaly, leukocytosis, high level of B2 – microglobulin, elevated LDH values, high percentage of circulating leukemic cells, CD38 expression, the presence of p53 and the absence of somatic mutation in IGHV are considered unfavorable prognostic factors. A distinct nosology is Hairy cell leukemia Variant (HCL-V), which is biologically different from classical Hairy cell leukemia and has a characteristic absence of monocytopenia and the BRAF V600E mutation. Overall survival and prognosis remain insufficiently well defined, but long – term remission after standard treatment with purine analogues have been reported.

This review examines the etiological and pathogenetic mechanisms, diagnosis and prognostic factors in HCL.

Key words: hairy cell leukemia, BRAF mutation, prognostic factors.

ВЪВЕДЕНИЕ

Космато клетъчната левкемия е описана за първи път от Bouroncle et al през 1958, първоначално като “левкемична ретикулоендотелиоза” [1]. Наименованието “космато клетъчна левкемия” е предложено през 1966 от Schrek и Donnelly [2], въз основа на наблюдаваните при двама пациенти характерни вилозни (HCL) левкемични клетки в периферната кръв.

Космато клетъчната левкемия е рядко заболяване представляващо 2% от новодиагностицираните левкемии. Засяга по – често мъжете (4:1), средната възраст на диагностициране е 52 – 63 години при мъжете и 51 – 59 години при жените. Докладвани са приблизително 1000 нови случая в САЩ годишно [3] с по – ниска честота в Азия, Африка и арабските страни, като заболяването не се среща при децата. Диагнозата обикновено се поставя посредством имунохистохимично изследване

на костномозъчна биопсия и в комбинация с характерен флоуцитометричен профил CD19+, CD20+, CD11c+, CD25+, CD103+, CD123+, CD200+, CD27-, както и рестрикция на леките вериги на имуноглобулините [4]. През 2011 молекулярните изследвания на Tacci et al показват, че почти всички случаи на Косматоклетъчна левкемия са свързани с точкова мутация в протоонкогена на сигналния протеин B-Raf serine/threonine kinase (BRAF V600E), водеща до активиране на RAF-MEK-ERK пътя [5]. Постигнат е значителен напредък в лечението на Косматоклетъчната левкемия с въвеждането на interferon- α през 80 – те години на миналия век и с последващата терапия с пуринови аналози, които и в момента са утвърден терапевтичен стандарт [6, 7, 8].

БИОЛОГИЯ НА HCL

Първоначално се е предполагало, че HCL клетките са с миелоиден произход [9, 10], но имунофенотипизирането категорично е доказало техния моноклонал В – клетъчен произход с експресия на всички нормални В – клетъчни маркери CD19, CD20, CD22, PAX5 и CD79a [11].

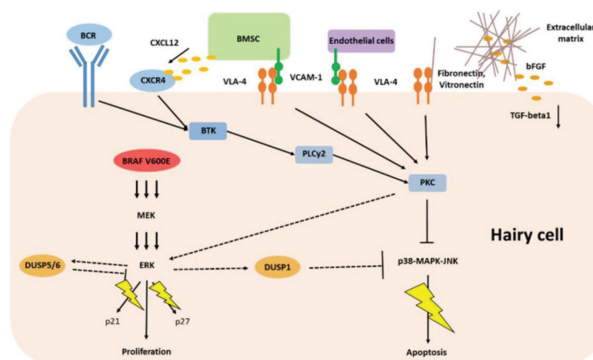
През последното десетилетие са положени значителни усилия за изясняване на основните биологични характеристики на HCL, но етиологията все още не е достатъчно добре изяснена. Обсъждани са предиспозиция на различни химикали, както и инфекциозни причинители. В няколко проучвания е направена оценка на влиянието на *Soxiella burnetii* върху трансформацията на лимфоцитите в HCL клетки. През 1993 Lee et al отбелязват, че *Soxiella burnetii* индуцира трансформацията на лимфоцитите във вилозни клетки, морфологично неотличими от HCL клетките. Последващото развитие на молекулярно – биологичните анализи позволиха да се докаже, че патогенът предизвиква реорганизация на клетъчния цитоскелет [12]. Няколко проучвания в Германия и Франция потвърждават повишаването на риска от развитие на неходжкинови лимфоми след инфекция с *Soxiella burnetii* [13]. Патогенът се предава посредством заразено говеждо месо, мляко, изпражнения и плацента и следователно съществува повишен риск от инфекция при хора работещи във ферми, ветеринални лекари, служители в кожарското и месарското производство [14].

Имунофенотипният профил на HCL се характеризира с клонална експанзия на зрели В – клетки с експресия на CD19, CD20, CD22, CD200, негативни за CD5, CD23, CD10, CD27 и позитивни за CD11c, CD103, CD123, CD25. Трепанобиопсията и/или костномозъчната аспирация подпомагат диагнозата, като в 97% се установява позитивна експресия на Annexin A1 (ANXA1) [15].

Въвеждането на РНК и ДНК секвенирането и изследванията насочени към локалната микросреда на HCL клетките предоставиха ценна информация, както за определяне на клоналността им, така и за етиопатогенезата на болестта. Като ключов патогенетичен механизъм е идентифицирана активиращата мутация BRAF V600E, но настоящите данни предполагат, че изолираната BRAF мутация, по – скоро индуцира клетъчното стареене и апоптозата [16]. Наличието на тази мутация предполага връзката с RAS-RAF-MARK сигналния път, като активирането му води до повишена клетъчна пролиферация и преживяемост.

Различни проучвания са били насочени към проследяване на взаимодействията между генните мутации, подпомагащи фенотипната проява на HCL. Установени са повтарящи се инактивирани мутации на инхибитора на клетъчния цикъл CD-KN1Bb (p27), за който се предполага, че подпомага BRAF V600E мутиралите неоплазии да избегнат апоптозата [17, 18]. Това е вторият най – често мутирал ген при сHCL. Проучванията на целия геном показват повишена транскрипция на MEK/ERK пътя, както и дисрегулация на семейството на DUSP (DUSP6) [19, 20]. Установено е, че подтиповете на DUSP взаимодействат с други нерегулирани MARK пътища, като JNK и p38, също участващи в патогенезата [21].

Фигура 1.



Фигура 1. Схематично представяне на биологията на сHCL по Bohn, J et al. BCR, B-cell receptor; bFGF, basic fibroblast growth factor; BMSC, mesenchymal bone marrow stromal cells; BTK, Bruton's tyrosine kinase; CXCL12, C-X-C chemokine receptor 4; DUSP, dual specificity phosphatase; ERK, extracellular-signal regulated kinase; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; PKC, protein kinase C; PLC γ , phospholipase C gamma; TGF, tumor growth factor; VCAM, vascular cell adhesion molecule; VLA, very late antigen, adhesion molecules.

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

Хематологичните показатели насочващи към диагнозата HCL включват насочено изследване на периферната кръв с диференциално броене, като при 80% от пациентите се установява левкопения с гранулоцитопения, моноцитопения и/или тромбоцитопения и анемия. Микроскопски се установяват характерните вилозни лимфоиди с диаметър 10 до 25 μ m, като поради техният

размер, HCL клетките често се идентифицират от хематологичните анализатори като моноцити [22]. HCL клетките имат фагоцитна активност, когато са изложени на бактериален стимул [23]. В биохимичните тестове освен стандартните показатели за оценка на чернодробната и бъбречната функция, се препоръчва и изследването на маркерите на възпаление (CRP, PCT, IL-6), поради риск от тежки опортюнистични инфекции в хода на заболяването. Понастоящем се разработва оценка на полезността на определянето на разтворимата форма на α – веригата на IL-2 рецептора, като се предполага, че нивото му корелира с обема на туморната маса [24].

Костномозъчната биопсия с/без костномозъчна аспирация оценява костномозъчния резерв и процента на костномозъчната левкемична инфилтрация, която най – често е дифузна. Необходимо е да се има предвид, че костномозъчната фиброза е характерна за заболяването, което може доведе до погрешно поставена диагноза.

Имунофенотипната характеристика на сHCL идентифицира следния имунофенотипен профил – CD19+, CD20+, CD10-, CD5-, CD11c+, CD22+, CD25+, CD103+, CD123+, CyclinD1+, CD200+, annexin A1+ с характерна моноцитопения.

Имунофенотипната характеристика на HCL-V (ICC)/SBLPN(WHO5) идентифицира фенотипен профил – CD25-, CD123-, annexin A1-, BRAF V600E- [25].

Установяването на мутацията BRAF V600E е от ключово значение за потвърждаване на диагнозата. Установява се при 70 – 100%, докато мутациите в CDKN гените се откриват при около 16% от случаите [26]. Соматичните мутации на гените кодиращи тежките вериги на имуноглобулините (IGHV) се срещат при около 90% при HCL.

Диагностични критерии за сHCL и HCL-V [27]

Таблица 1.

Характеристики	HCL	HCL-V
Костномозъчна аспирация	Трудна, често суха	Лесна
Лимфоцитоза	-	+
Моноцитопения	+	-
Проминиращи нуклеоли	-	+
Цитоплазмени израстъци	+	+
CD25	+	-
FMC7, CD20, CD22, CD11c,	+	+
CD103, CD123	+	Вариабилни
Annexin	+	-
BRAF V600E	+	-
Спленомегалия	+	+
Отговор към пуринови аналози	Добър	Незадоволителен

Таблица 1. Диагностични критерии за сHCL и HCL-V.

РИСКОВА СТРАТИФИКАЦИЯ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ

Няколко ретроспективни анализи през последните години са оценявали началните хематологични и биохимични параметри, като фактори с прогностична стойност по отношение на отговора към терапия, PFS и OS. Спленомегалия > 3 см над нормата, левкоцитоза, циркулиращи HCL клетки в периферната кръв > $5 \times 10^9/L$ се асоциират с лоша прогноза и резистентност към пуринови аналози. През 2011 Fogsoni установява, че стойности на B2 – микроглобулин > 2 пъти над нормата са неблагоприятен прогностичен фактор [28]. През 2020 Maral et al публикуват проучване, в което за първи път се демонстрира, че първоначално по – високите стойности на LDH се асоциират с по – висока честота на релапс и/или прогресия на болестта и съответно с по – ниска PFS, подобно на другите зрели B – клетъчни неоплазии. Определеното оптимално гранично ниво на LDH е 200.5 IU с 73.3% чувствителност и 61.2% специфичност. Установено е, че пациенти с ниво на LDH ≥ 200.5 IU към момента на диагнозата има по – кратка PFS от тези с LDH < 200.5 IU [29].

Значението на експресията на CD38 е оценена в няколко проучвания, поради честото наличие на маркера при много от злокачествените хематологични заболявания, каквито са острите миелобластни и лимфобластни левкемии, множественият миелом, неходжкиновите лимфоми. Установено е, че една трета от пациентите с HCL са CD38 положителни, подобно на тези с CLL, а граничната стойност е определена на 30% [30]. CD38 медира адхезията към ендотелните клетки, защитава от апоптозата и е негативен прогностичен маркер. През 2015 Poret et al докладват резултати, според които HCL може да се добави към заболяванията на кръвта, при които анти – CD38 терапията би била полезна самостоятелно или в комбинация с пуринови аналози, анти – CD20 моноклонални антитела или BRAF инхибитори [31].

Наличието на p53 и липсата на соматични мутации в IGHV се срещат в малка част от случаите с HCL и се асоциират с по – ниска OS [32]. Установено е, че при 40% с HCL-V и при 10% с сHCL има реаранжимент на IGHV4-34. VH4-34 позитивните случаи се асоциират с лоша прогноза – висок туморен товар към диагнозата, лош отговор към терапия, липса на мутация BRAF V600E и по – кратка OS [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Косматоклетъчната левкемия е рядка индолентна B – клетъчна неоплазия с характерен морфологичен и специфичен генетичен профил. През последните години беше постигнат значителен напредък в разбирането на биологията на заболяването,

която стои в основата за разработването на нови терапевтични стратегии. Оценката на ролята на минималната резидуална болест и стратификацията на риска остават области на активни проучвания в контекста на рефрактерните и рецидивирани случаи на HCL, както и за първоначалното идентифициране на пациентите с високорисков профил на заболяването.

Адрес за кореспонденция:

Д – р Калина Игнатова
СБАЛХЗ София
Бул. „Климент Охридски“ 1А
1797 София, България
Тел: +359879107952
E-mail: ignatovva@abv.bg

Corresponding author:

Dr. Kalina Ignatova
SHATHD Sofia
1A Kliment Ohridski Blvd
Tel: 0879104952
E-mail: ignatovva@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958; 13: 609-30.
2. Schrek R, Donnelly WJ. "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. *Blood* 1966; 27: 199-211.
3. Epperla N, Zhao Q, Anghelina M, et al. Impact of sex on outcomes in patients with hairy cell leukemia (HCL): an HCL Patient Data Registry (PDR) analysis. *J Clin Oncol* 2022.
4. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, Call TG, Catovsky D, Dearden C, Demeter J, Else M, Forconi F, Gozzetti A, Ho AD, Johnston JB, Jones J, Juliusson G, Kraut E, Kreitman RJ, Larratt L, Lauria F, Lozanski G, Montserrat E, Parikh SA, Park JH, Polliack A, Quest GR, Rai KR, Ravandi F, Robak T, Saven A, Seymour JF, Tadmor T, Tallman MS, Tam C, Tiacci E, Troussard X, Zent CS, Zenz T, Zinzani PL and Falini B: Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia *Blood* 129(5): 553-560, 2017.
5. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, Pucciarini A, Bigerna B, Pacini R, Wells VA, Sportoletti P, Pettirossi V, Mannucci R, Elliott O, Liso A, Ambrosetti A, Pulsoni A, Forconi F, Trentin L, Semenzato G, Inghirami G, Capponi M, Di Raimondo F, Patti C, Arcaini L, Musto P, Pileri S, Haferlach C, Schnittger S, Pizzolo G, Foà R, Farinelli L, Haferlach T, Pasqualucci L, Rabadan R and Falini B: BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 16;364(24): 2305-2315, 2011.
6. Quesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1984; 310: 15-8.
7. Spiers AS, Moore D, Cassileth PA, et al. Remissions in hairy-cell leukemia with pentostatin (2-deoxycoformycin). *N Engl J Med* 1987; 316: 825-30.
8. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990; 322: 1117-21.
9. Scheinberg, M.; Brenner, A.I.; Sullivan, A.L.; Cathcart, E.S.; Katayama, I. The heterogeneity of leukemic reticuloendotheliosis, "hairy cell leukemia". Evidence for its monocytic origin. *Cancer* 1976, 37, 1302–1307.
10. Rosner, M.C.; Golomb, H.M. Phagocytic capacity of hairy cells from seventeen patients. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1982, 40, 327–337.
11. Falini B, Tiacci E. Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2024;391:1328-41.
12. Lee W-Y. "Hairiness" is a Facsimile of Reorganized Cytoskeletons: A Cytopathic Effect of *Coxiella burnetii*. *Yonsei Med J.* 2019; 60:890-7.
13. Melenotte C, Mezouar S, Mège J-L, Gorvel JP, Kroemer G, Raoult D. Bacterial infection and non-Hodgkins Lymphoma. *Crit Rev Microbiol.* 2020; 46:270-87.
14. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol.* 2010;140:297-309.
15. Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet.* 2004;363:1869-1871.
16. Mirza, A.M.; Gysin, S.; Malek, N.; Nakayama, K.; Roberts, J.M.; McMahon, M. Cooperative regulation of the cell division cycle by the protein kinases RAF and AKT. *Mol. Cell Biol.* 2004, 24, 10868–10881.
17. Bohn, J. P.; Salcher, S.; Pircher, A.; Untergasser, G.; Wolf, D. The Biology of Classic Hairy Cell Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7780.
18. Dietrich, S.; Hüllelin, J.; Lee, S.C.; Hutter, B.; Gonzalez, D.; Jayne, S.; Dyer, M.J.; Ole's, M.; Else, M.; Liu, X.; et al. Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia. *Blood* 2015, 126, 1005–1008.
19. Pettirossi, V.; Santi, A.; Imperi, E.; Russo, G.; Pucciarini, A.; Bigerna, B.; Schiavoni, G.; Fortini, E.; Spanhol-Rosseto, A.; Sportoletti, P.; et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood* 2015, 125, 1207–1216.
20. Pratilas, C.A.; Taylor, B.S.; Ye, Q.; Viale, A.; Sander, C.; Solit, D.B.; Rosen, N. (V600E) BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 4519–4524.
21. Dhillon, A.S.; Hagan, S.; Rath, O.; Kolch, W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007, 26, 3279–3290.
22. Maćkowiak K. et al. Hairy cell leukemia – etiopathogenesis, diagnosis and modern therapeutic approach. *Biochem Med (Zagreb)* 2024;34(2):020502.
23. Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2022;97:226-36.
24. Angotzi F, Zoletto S, Cellini A, Cavaretta C, Ruocco V, Zatta I, et al. Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Levels in Hairy Cell Leukemia as a Marker of Tumor Burden with Prognostic Value and As a Tool for Disease Monitoring. *Blood.* 2023,142:441404414.
25. NCCN. Version 2.24-April 22, 2024.
26. Falini B, Martelli MP, Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. *Blood.* 2016;128:1918
27. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani P.L, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v100–v107, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv200.
28. Forconi F. Hairy cell leukaemia: biological and clinical overview from immunogenetic insights. *Hematol Oncol.* 2011;29:55-66.
29. Maral S, Albayrak M, Dagdas S, et al. Prognostic value of baseline serum lactate dehydrogenase level in patients with hairy cell leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:e616-e621.
30. Matrai Z. CD38 as a prognostic marker in CLL. *Hematology* 2005;10:39–46
31. Poret N, Fu Q, Guihard S, et al. CD38 in hairy cell leukemia is a marker of poor prognosis and a new target for therapy. *Cancer Res.* 2015;75:3902-3911.
32. Forconi F, Sozzi E, Cencini E et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behaviour. *Blood* 2009; 114: 4696–4702
33. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood.* 2009;114:4687-4695.

ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ, ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ ЛЕЧЕНИЕТО И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ, СВЪРЗАНО СЪС ЗДРАВЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ, ЛЕКУВАНИ С НИЛОТИНИБ: 12-МЕСЕЧНО ОБСЕРВАЦИОННО ПРОУЧВАНЕ В БЪЛГАРИЯ

Ж. Грудева-Попова¹, Х. Иванова¹, Г. Михайлов², Ж. Стоянова², К. Игнатова², И. Мичева³, Р. Рачев³, Л. Богданов⁴, Е. Хаджиев⁵, Г. Цветкова⁵

1 – Клиника по клинична хематология, Университетска многопрофилна болница за активно лечение «Свети Георги» ЕАД, Медицински университет Пловдив, България

2 – Клиника по клинична хематология, Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания ЕАД, България

3 – Клиника по клинична хематология, Многопрофилна болница за активно лечение «Света Марина» ЕАД, България

4 – Клиника по хематология, Университетска многопрофилна болница за активно лечение - д-р Георги Странски ЕАД, България

5 – Клиника по клинична хематология, УМБАЛ «Александровска» ЕАД, Медицински университет - София, България

*Координиращ автор Христина Иванова: hristinaivanova@mail.bg.

PHYSICAL ACTIVITY, TREATMENT ADHERENCE AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN NILOTINIB-TREATED PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A 12-MONTH OBSERVATIONAL STUDY IN BULGARIA

Z. Grudeva-Popova¹, H. Ivanova¹, G. Mihaylov², Zh. Stoyanova², K. Ignatova², I. Micheva³, R. Rachev³, L. Bogdanov⁴, E. Hadjiev⁵ and G. Tsvetkova⁵

1 – Clinic of Clinical Hematology, University Multiprofile Hospital for Active Treatment Sveti Georgi EAD, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

2 – Clinic of Clinical Hematology, National Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases EAD, Bulgaria

3 – Clinic of Clinical Hematology, Sveta Marina Multiprofile Hospital for Active Treatment EAD, Bulgaria

4 – Hematology Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment - Dr. Georgi Stransky EAD, Bulgaria

5 – Clinic of Clinical Hematology, University Hospital «Alexandrovsk» EAD, Medical University of Sofia, Bulgaria

Резюме.

Въведение: Физическата активност (ФА) може да повлияе на резултатите от лечението при пациенти с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), лекувани с тирозин киназни инхибитори, но доказателствата в подкрепа на това са ограничени.

Цел на проучването: Да се оцени придържането към терапията, качеството на живот свързано със здравето (HRQoL), и профилът на безопасност по време на първа линия лечение с нилотиниб, в условията на рутинна клинична практика в България.

Методи: Проспективно, обсервационно 12-месечно многоцентрово проучване, включващо 115 възрастни пациенти с ХМЛ- хронична фаза положителни за Филадельфийската хромозома, проведено в осем центъра. От тях 114 са включени в пълния набор за анализ. ФА е оценена с помощта на Глобалния въпросник за физическа активност (GPAQ), придържането към лечението - посредством валидирана 10-степенна скала, а HRQoL – чрез въпросника EORTC QLQ-CML24. EMR (BCR::ABL1 ≤10%) е измерен чрез RT-qPCR на 3-ти и 6-ти месец. За статистическия анализ са използвани

коефициенти на корелация на Спирман.

Резултати: В началото 11,0% от пациентите са били физически неактивни, 23,1% - с недостатъчна активност, а 65,9% - с достатъчна физическа активност. EMR е постигнат при 93,2% на 3-ти и 95,1% на 6-ти месец. Изходното ниво ФА не показва статистически значима корелация с EMR ($\rho = -0,094$; $p = 0,392$; $\rho = 0,074$, $p = 0,506$). Придържането към терапията намалява от 81,3 % на 71,4 % на 12-ти месец, което се свързва положително с няколко показателя на HRQoL, включително тежест на симптомите, настроение/тревожност, въздействие върху ежедневието и възприемането за собственото тяло ($|\rho| = 0,24-0,40$; $p < 0,05$). Резултатите за HRQoL в тези области значително се подобряват спрямо изходното ниво ($p \leq 0,034$). Пациентите с достатъчна ФА съобщават за по-ниска тежест на симптомите в сравнение с недостатъчно активните (12,8 спрямо 20,7). Свързани с нилотиниб нежелани събития са докладвани при 20% от пациентите, като повечето са леки лабораторни отклонения. Съобщени са три сериозни нежелани събития (2,6%), включително един смъртен случай с неустановена причина. Четиринадесет пациента (12,2 %) са прекъснали лечението.

Заклучение: Първа линия нилотиниб се свързва с висока честота на EMR и добра поносимост в реалната практика. Въпреки че, изходното ниво на ФА няма предиктивна връзка с EMR, по-високата ФА се асоциира с по-малко симптоми. Придържането към лечението корелира с HRQoL, което подчертава значението на интегриране на интервенции, насочени към начина на живот, в комплексните грижи за пациентите с ХМЛ-ХФ.

Общата преживяемост и прогноза остават недостатъчно добре дефинирани, но са докладвани дългосрочни ремисии след стандартно лечение с пуринови аналози.

Настоящият обзор разглежда етиологичните и патогенетични механизми, диагнозата и прогностичните фактори при НСЛ.

Ключови думи: хронична миелоидна левкемия, нилотиниб, физическа активност

Abstract

Objective: To examine the association between baseline PA and early molecular response (EMR), and to assess adherence, health-related quality of life (HRQoL), and safety during first-line nilotinib treatment in a real-world Bulgarian setting.

Methods: This 12-month prospective observational study enrolled 115 adults with Philadelphia chromosome-positive chronic-phase CML across eight centers; 114 were included in the full analysis set. PA was assessed using the Global Physical Activity Questionnaire, adherence via a validated 10-item scale, and HRQoL using the EORTC QLQ-CML24. EMR (BCR::ABL1 $\leq 10\%$) was measured by RT-qPCR at months 3 and 6. Spearman correlation coefficients were used for statistical analysis.

Results: At baseline, 11.0% of patients were inactive, 23.1% insufficiently active, and 65.9% sufficiently active. EMR was achieved in 93.2% at month 3 and 95.1% at month 6. Baseline PA did not significantly correlate with EMR ($\rho = -0.094$, $p = 0.392$; $\rho = 0.074$, $p = 0.506$). Adherence declined from 81.3% to 71.4% over 12 months and was positively associated with several HRQoL domains, including symptom burden, mood/worry, daily life impact, and body image ($|\rho| = 0.24-0.40$; $p < 0.05$). HRQoL scores in these domains significantly improved from baseline ($p \leq 0.034$). Patients with sufficient PA reported lower symptom burden than those insufficiently active (12.8 vs 20.7). Nilotinib-related adverse events occurred in 20% of patients, mainly mild laboratory abnormalities. Three serious events (2.6%), including one death of unknown cause, were reported. Fourteen patients (12.2%) discontinued treatment.

Conclusions: First-line nilotinib was associated with high EMR rates and good tolerability in routine practice. Although baseline PA did not predict EMR, higher PA was linked to fewer symptoms. Adherence correlated with HRQoL, emphasizing the value of integrating supportive and lifestyle interventions in CML care.

Key words: chronic myeloid leukemia, Nilotinib, physical activity

ВЪВЕДЕНИЕ

Нилотиниб е тирозин-киназен инхибитор (ТКИ), одобрен за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в хронична фаза. В това проучване нилотиниб е използван като терапия от първа линия само при пациенти в хронична фаза.

Въпреки доказаната му ефективност, дългосрочната полза от него остава зависима от променливи за пациента фактори - най-вече от придържането към лечението, качество на живот свързано със здравето (HRQoL) и потенциално - начина на живот и физическата активност (ФА). Физическата активност (ФА) е управляем фактор, който може да повлияе както на краткострочните, така и на дългосрочните резултати от лечението при ХМЛ. Установено е, че физическите натоварвания водят до преходно повишаване на нивата на циркулиращия BCR::ABL1 транскрипт и променят състава на левкоцитите в периферната кръв, което предполага, че ФА може да повлияе на трафика на левкемичните клетки или на чувствителността на молекулярното изследване^{1,2}. Отвъд тези краткосрочни ефекти редовната ФА се асоциира с по-ниска честота на раковите заболявания, намалена токсичност, свързана с лечението и подобрена преживяемост при няколко злокачествени заболявания, въпреки че въздействието ѝ при ХМЛ остава слабо проучена³. Предклиничните и ранните клинични данни показват още, че физическите упражнения модулират имунния отговор, системното възпаление и метаболитните пътища по начини, които биха могли да улеснят постигане на по-дълбок молекулярен отговор⁴. Независимо от това, остава неясно дали нивото на обичайната ФА при поставяне на диагнозата предопределя постигането на ранен молекулярен отговор (EMR) или голям молекулярен отговор (MMR) при пациенти, започващи лечение с нилотиниб. Настоящото проучване адресира липсата на такава установена връзка, като проспективно оценява изходното ниво на ФА с последващо постигане на EMR и MMR с нилотиниб- първа линия на терапия.

Малко е известно за връзката между начина на живот и ефективността на лечението с ТКИ за постигане на молекулярен отговор (MR) при ХМЛ. Постигането на ранен молекулярен отговор (EMR; BCR::ABL1 \leq 10% по международната скала [BCR::ABL1IS] на 3-ти или 6-ти месец) е предиктор за бъдещите клинични резултати при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ-ХФ^{5,6}. Съгласно препоръките на Европейската левкемична мрежа (ELN) постигането на оптимален отговор, дефиниран като BCR::ABL1 \leq 10% на 3-ти месец, по-вероятно обезпечава не само преживяемост (PFS/OS), но и по-дълбок и устойчив MR⁷.

Пациентите с ХМЛ, лекувани с ТКИ, обикновено се

нуждаят от доживотно ежедневното лечение⁸. Данните от големи наблюдавани кохорти последователно показват, че пациентите с ХМЛ, лекувани с ТКИ, съобщават за повишена умора, депресия, тревожност, по-голяма тежест на симптомите и по-лошо физическо функциониране в сравнение със сходни по възраст и пол контролни групи, докато психичното качество на живот и качеството на съня изглеждат до голяма степен запазени^{9,8}. Това влошаване на HRQoL може да компрометира придържането към лечението. Съответно настоящите ръководства препоръчват рутинно наблюдение на HRQoL, за да се отчете ползата от лечението извън молекулярните крайни показатели. Въпросникът EORTC QLQ-CML24 е създаден специално за тази цел и е показал силна психометрична валидност в популации, лекувани с ТКИ^{9,8}.

Придържането към лечението е независим предиктор за постигане на пълен молекулярен отговор (CMR)¹⁰. Непридържането при пациенти с ХМЛ, получаващи ТКИ, оказва отрицателно въздействие върху клиничните резултати и увеличава разходите за здравеопазване¹¹. Идентифицирането на неприяжките се към лечението пациенти е от съществено значение за предотвратяване на терапевтичните неуспехи и за инициране на образователни програми¹³. Съобщените от пациентите данни, свързани със спазване на терапията, показват, че социалната подкрепа, адекватната информираност и съпътстващото лечение са определящи фактори, които оказват влияние върху придържането към дългосрочна терапия с нилотиниб¹⁴. Проучванията обаче показват противоречиви резултати относно връзката между придържането и възрастта, пола, режимите на дозиране, тежестта и съпътстващите заболявания. Оценката на придържането към лечението остава важна и недостатъчно проучена тема¹¹.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Дизайн на изследването

Това е проспективно, обсервационно многоцентрово проучване, проведено в осем болници в цяла България. Пациентите са проследявани в продължение на 12 месеца и лекувани в съответствие с одобрената в България кратка хартеристика и стандартната клинична практика. Проучването беше одобрено от Комисията по етика за многоцентрови изпитвания (КЕМИ), от институционалните етични комисии на всяко участващо лечебно заведение и беше проведено в съответствие с Добрата клинична практика, Декларацията от Хелзинки и националните нормативни разпоредби.

Цели на проучването

Основната цел на това проучване е да се оцени връзката между постигането на EMR (BCR::ABL1 \leq

10%) и физическата активност.

Вторичните крайни точки включваха оценка на придържането, оценка на HRQoL, изследване на връзката между HRQoL и придържането, както и връзката между ФА и постигане на MMR на 12-ти месец. Чрез дескриптивен анализ разгледахме връзката между физическата активност и свързаното със здравето качество на живот.

Изследвана популация

Допуснати до проучването бяха възрастни (на възраст ≥ 18 години) с Ph+/BCR::ABL1+ CML в ХФ. През планирания период на набиране на пациенти бяха включвани пациенти, започнали лечение с нилотиниб първа линия и лекувани минимум 4 седмици.

Методи

Въпросници

Придържането бе оценено чрез валидиран въпросник от 10 въпроса¹³, където всеки отговор "не" се оценява с 1 точка, с изключение на въпрос 7, където отговор "да" носи 1 точка. Резултат, по-малък от 8 от 10 точки, означава неспазване на терапевтичния режим.

За оценка на физическата активност използвахме Глобалния въпросник за физическа активност (Global Physical Activity Questionnaire - GPAQ⁽¹⁷⁾), който измерва седмичните минути, прекарани в дейности с умерена до висока интензивност. Въз основа на отговорите пациентите бяха категоризирани като неактивни (0 медианни минути), недостатъчно активни (повече от 0, но по-малко от 149 медианни минути) или достатъчно активни (150 или повече медианни минути) седмично.

Свързаното със здравето качество на живот беше оценено с помощта на въпросника EORTC QLQ-CML24¹⁵. Модулът QLQ-CML24 се състои от 24 въпроса, с отговори разпределени в 4 многопозиционни скали (тежест на симптомите, въздействие върху ежедневието, удовлетвореност от грижите и информацията) и 2 единични елемента (проблеми с възприятието за собственото тяло, удовлетвореност от социалния живот). Резултатите варират от 0 до 100. По-високите резултати по скалата за удовлетвореност от грижите, информацията, както и удовлетвореност от социалния живот показват положителен опит или по-малко проблеми.

Статистически анализ

Количествените данни (напр. възраст) бяха анализирани чрез статистическите параметри N, средна стойност, стандартно отклонение (SD), минимум, медиана и максимум. Качествените данни (напр. пол) бяха представени чрез абсолютен брой и процент пациенти във всяка категория.

Основната цел включваше оценка на връзката меж-

ду постигане на EMR и физическата активност с помощта на коефициента на рангова корелация на Спирман. Тази оценка използва GPAQ за оценка на физическата активност и RT-qPCR за измерване на молекулярния отговор.

Вторичните цели включваха оценка на придържането на пациентите и свързаното със здравето качество на живот. Придържането е оценено с помощта на въпросник за самооценка, а HRQoL е измерено с помощта на въпросника EORTC QLQ-CML24. Представена е описателна статистика за различните времеви точки, а разликите спрямо изходното ниво са оценени с помощта на t-тестове за сдвоени извадки. Беше извършен анализ с повторни измервания между скалите на EORTC QLQ-CML24 като вътрешно-субектни променливи и физическата активност на 12-ти месец като междусубектен фактор. Връзката между физическата активност и постигането на MMR на 12-ти месец е оценена с помощта на коефициента на рангова корелация на Спирман.

Всички статистически анализи са извършени с помощта на софтуера IBM SPSS® (версия 25). Нивото на статистическа значимост беше определено на 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Характеристики на пациентите

Между май 2017 г. и юли 2022 г. в осем центъра в България бяха включени 115 възрастни пациенти с ХМЛ с положителни на Филадельфийска хромозома и хронична фаза, които са започнали първа линия лечение с нилотиниб. Тези пациенти съставляват набора за анализ на безопасността (SAS). От тях 114 пациенти (99,1%) са имали налична базова и поне една последваща оценка. Тези лица формираха пълния набор за анализ (FAS), който беше използван за анализите на ефикасността и отчетените от пациентите резултати.

През 12-месечния период на наблюдение 14 пациенти (12,2 %) са прекъснали проучването. Причините за прекратяване включват: медицинско решение (n = 4; 3,5 %), лични причини (n = 4; 3,5 %), смърт (n = 2; 1,7 %), отпадане от проследяване (n = 2; 1,7 %), оттегляне съгласно дефиницията в протокола (n = 1; 0,9 %) и нежелано събитие (n = 1; 0,9 %).

Средната възраст на популацията във FAS е 54,1 \pm 13,78 години, като 52 мъже (45,6 %) и 62 жени (54,4 %). В таблица 1 (стр. 29) е представено п общението на базовите характеристики, а на фигура 1 (стр. 29) е направен преглед на дизайна на проучването и анализа.

Връзка между ранния молекулярен отговор и физическата активност

В популацията на FAS, EMR дефиниран като BCR::ABL1 \leq 10% на месец 3-ти и 6-ти месец е наблюда-

даван при: 93,2% на месец 3 и 95,1% на месец 6. Въз основа на оценката на GPAQ 11,0% от пациентите са били неактивни, 23,1% са били недостатъчно активни и 65,9% са били достатъчно активни. Подробни данни за молекулярния отговор и характеристиките на физическата активност са представени в таблица 2. Не открихме статистически значима връзка между EMR и ФА (месец 3: $\rho = -0,094$, $p = 0,392$; месец 6: $\rho = 0,074$, $p = 0,506$). (Фигура 2А, 2Б (стр 33)).

Придържане към лечението и качество на живот, свързано със здравето

Делът на придържащите се към лечението пациенти леко намалява от 81,3% (95% CI: 71,8-88,7%) в началото на лечението до 71,4% (95% CI: 60,5-80,8%) на месец 12. (Таблица 3 (стр 29), Фигура 2В (стр 33))

Оценките на тежестта на симптомите намаляват значително от изходното ниво до месеците 3, 6 и 12 (средни промени: -3,47, -3,28 и -4,00 съответно, p -стойности: 0,001, 0,008 и 0,002). Оценките на въздействието върху тревожността/настроението също намаляват значимо през месеците 3, 6 и 12 (средни промени: -4,95, -5,52 и -6,25 съответно, p -стойности: 0,005, 0,004 и 0,004). По подобен начин оценките за въздействието върху ежедневиия живот намаляват значително на 3, 6 и 12-ия месец (средни промени: -4,76, -7,12 и -10,71 съответно, p -стойности: 0,034, 0,003 и $<0,001$). Оценките за проблеми с възприемането за собственото тяло намаляват значимо на 3 и 12-ия месец (средни промени: съответно -6,59 и -9,13, p -стойности: 0,021 и 0,003). Удовлетвореността от грижите, информацията и социалния живот остава стабилна, като не се наблюдават значителни промени (фигура 3 (стр 33), таблица 4 (стр 30)).

На третия месец са установени значими корелации между придържането и тежестта на симптомите (ρ : -0,394), влиянието върху тревогите/настроението (ρ : -0,362), влиянието върху ежедневиия живот (ρ : -0,318), удовлетвореността от грижите и информацията (ρ : 0,237) и възприятието за тялото (ρ : -0,398). На 6-ия месец се наблюдават значими корелации между придържането към лечението и тежестта на симптомите (ρ : -0,342), въздействието върху тревогите/настроението (ρ : -0,261) и възприятието на тялото (ρ : -0,313). На 12-ия месец се наблюдават значими корелации между придържането и тежестта на симптомите (ρ : -0,267), въздействието върху тревогите/настроението (ρ : -0,235), въздействието върху ежедневиия живот (ρ : -0,324) и възприятието на тялото (ρ : -0,291) (Таблица 5 (стр 30)).

Установихме статистически значима разлика между нивата на физическа активност на 12-ия месец и оценките за тежест на симптомите. Средният резултат е по-нисък при пациентите с достатъчна физическа активност в сравнение с тези с недостатъчна активност (12,8 срещу 20,7 точки). Не са наблюдавани значими разлики при другите скали (таблица 6 (стр 31)).

Оценка на лекарствената безопасност

Анализът на лекарствената безопасност включва всички 115 пациенти, които са получили поне една доза нилотиниб. По време на проучването 30 пациенти (26,1%) са имали поне едно АЕ, като общо са докладвани 164 нежелани събития. За 90 случая (23 пациенти, 20,0%) не се предполага, че са свързани с проучваното лекарство, а за 74 случая (23 пациенти, 20,0%) се допуска, че може да са свързани с лекарството. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с нилотиниб, включват повишен брой на неутрофилите (9 пациенти, 7,8%), повишен брой на базофилите (8 пациенти, 7,0%) и намален брой на белите кръвни клетки (8 пациенти, 7,0%). След осемдесет и четири събития пациентите са напълно възстановени, а в 148 от случаите не са били необходими терпевтични действия.

При трима пациенти (2,6% от популацията включена в анализа за безопасност) е наблюдавано поне едно сериозно нежелано събитие: смърт по неизвестна причина, нарушена чернодробна функция и бластноклетъчна криза. Обобщение на нежеланите събития, категоризирани по MedDRA и клас на системните органи, можете да намерите в Таблица 7.

ДИСКУСИЯ

Анализирани бяха 115 български пациенти с ново-диагностицирана ХМЛ-ХФ, лекувани с нилотиниб-първа линия за период от 12 месеца. Това проучване, проведено в реални условия в България, предоставя ценни данни за лечението на ХМЛ-ХФ и подкрепя ефикасността и профила на безопасност на нилотиниб при тези пациенти.

Нашето изследване имаше за цел да установи зависимостта между физическата активност и ранния молекулярен отговор, но не открихме статистически значима връзка. Това може да се дължи на факта, че както процентът на пациентите с нива на BCR::ABL1 транскрипти над 10%, така и броят на неактивните пациенти беше нисък. По-конкретно, на 3-ти месец само 6,8 % от пациентите са имали BCR::ABL1 > 10 %, а на 6-ти, те са били 4,9 %. Тези проценти са по-ниски в сравнение с други проучвания, използващи ТКИ втора генерация, при които процентите на BCR::ABL1 > 10% са по-високи (6,82% и 11,63% съответно на 3-ти и 6-ти месец)¹⁴. Подобна тенденция е наблюдавана и при физическата активност, където неактивните пациенти са съставлявали само 11% и 6,7% от изследваната популация при посещенията съответно на 3-ти и 6-ти месец.

Средният процент на придържане към нилотиниб като цяло е висок в краткосрочен план и малко по-нисък за по-дълги периоди от време¹⁵. В нашето проучване се наблюдава високо и стабилно ниво на придържане, което е сходно с резултат от проведе-

но друго изследване¹⁶, въпреки че не достига придържане надхвърлящо 90%, отчетено в проучването RAND¹⁵. Въпреки това сравняването на резултатите се усложнява от използването на множество въпросници за измерване на придържането към терапията при пациенти с ХМЛ-ХФ¹⁷.

ТКИ значително подобряват качеството на живот (QoL) на пациентите с ХМЛ-ХФ. В нашето проучване е използван въпросникът EORTC-QLQ-CML24 за оценка на различни аспекти на QoL, като е обърнато внимание на тежестта на симптомите, въздействието върху ежедневието, емоционалното състояние, възприятието за собственото тяло и удовлетвореността от грижите. Резултатите са сравними с други проучвания и подобни резултати са докладвани в кохорта от 121 пациенти, използващи ТКИ от първо и второ поколение¹⁷. Въпреки това се наблюдават по-добри резултати в сравнение с френско проучване¹⁸.

Установихме последователна и значима отрицателна корелация между придържането към лечението и различни аспекти на QoL, включително тежест на симптомите, въздействие върху тревогите/настроението, върху ежедневието и възприятието за собственото тяло. По-високата степен на придържане беше свързана с по-висока удовлетвореност от грижите и от социалния живот.

Доколкото ни е известно, степента, в която придържането и физическата активност при пациенти с ХМЛ-ХФ влияят върху показателите на EORTC-QLQ-CML24, не е систематично изследвана до момента. Тежестта на симптомите влияе пряко върху цялостното благосъстояние и качеството на живот на пациентите, и зависи от множество фактори, включително умора, болка и други симптоми, свързани със заболяването⁸. Нашето изследване показва, че пациентите, които се занимават редовно с физическа активност, отчетат значително по-ниски резултати по скалата за тежест на симптомите. Тази асоциация предполага, че насърчаването на физическата активност може да бъде полезна стратегия за подобряване на качеството на живот при пациентите с ХМЛ-ХФ.

Ние не открихме статистически значима връзка между физическата активност и големия молекулярен отговор на 12-ти месец. Това може да се дължи на ниския дял на пациенти с нива на BCR::ABL1, надвишаващи 0,1 %, и на ограничния брой на тези, които са били неактивни.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Трябва да бъдат отчетени няколко ограничения на настоящото проучване. Първо, пациентите са лекувани в съответствие с рутинната клинична практика и одобрената лекарствена характеристика на нилотиниб, което води до вариабилност в графика на ви-

зитите и нестандартизирани оценки. В резултат на това, не всички пациенти са присъствали на всяко посещение, което допринася за липсващи данни и усложнява интерпретацията. Второ, нежеланите събития вероятно са били недостатъчно докладвани, тъй като при рутинната медицинска практика липсва систематично проследяване и документиране на събитията, както е характерно при клиничните изпитвания. На трето място, не са събирани данни за дозите; въпреки че препоръчителните дози са 300 mg два пъти дневно за новооткрити пациенти и 400 mg два пъти дневно за пациенти с резистентност или непоносимост към иматиниб, липсата на информация относно реално прилаганите дози не позволява оценка на интензивността на дозиране, придържането към терапията или направените корекции. И накрая, за 24 пациенти, включени преди регулаторното одобрение на въпросниците за пациенти (октомври 2016 г. - август 2018 г.), не са отчетени данни за придържане, физическа активност и EORTC QLQ-CML-24, което ограничава анализа на QoL въпреки включването им във FAS. Тези ограничения следва да се вземат предвид при тълкуването на 12-месечните резултати от настоящото проучване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В това обсервационно проучване пациентите с Ph+/BCR::ABL1+ CML-CP бяха проследявани в продължение на 12 месеца. Пациентите, които редовно поддържат физическа активност, съобщават за значително по-ниска тежест на симптомите, което предполага, че насърчаването на физическа активност може да бъде ефективна стратегия за подобряване на придържането към лечението и качеството на живот. Резултатите допълнително затвърждават ефикасността и профила на безопасност на нилотиниб сред разнородната българска популация.

Конфликт на интереси: Авторите декларират, че нямат конфликт на интереси.

Авторите Жанет Грудева-Попова, Христина Иванова, Георги Михайлов, Илиана Мичева, Лъчезар Богданов, Евгений Хаджиев и Гергана Цветкова са получавали хонорари за презентации от Новартис. Тези взаимоотношения не са свързани с настоящото изследване.

Финансиране: Novartis Europharm Limited, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия

Благодарности: Авторите благодарят на Юлиан Райнов за значителния му принос по време на проучването, както и на Adware Research за предоставената помощ при писането, в съответствие с последните насоки на GPP.

ТАБЛИЦИ И ФИГУРИ

	Пълен набор за анализ
Пациенти, n	114
Възраст, години (средна стойност, стандартно отклонение)	54.1, 13.78
Пол, n (мъже/жени)	52/62
Риск по Сокал, n (%)	
Нисък	43 (37.7%)
Среден	47 (41.2%)
Висока	24 (21.1%)
Място на живеене, n (%)	
голям град	60 (52.6%)
малък град	35 (30.7%)
селски район	19 (16.7%)
Ниво на образование, n (%)	
Начално образование	9 (8.0%)
По-ниско средно образование	6 (5.4%)
Висше средно образование	47 (42.0%)
Бакалавър или еквивалент	19 (17.0%)
Магистър или еквивалент	30 (26.8%)
Докторска степен или еквивалентна	1 (0.9%)
Професия, n (%)	
Професия	24 (21.8%)
Заетост	47 (42.7%)
Бизнес	8 (7.3%)
Пенсионери	31 (28.2%)

Таблица 1. Демографски и базови характеристики

Посещение	Категории	Пълен набор за анализ	
		N	Пропорция (95% доверителен интервал)
изходно ниво	придържачи се	74	81.3 (71.8-88.7)
	Непридържачи се	17	18.7 (11.3-28.2)
3 месеца	придържачи се	74	81.3 (71.8-88.7)
	Непридържачи се	17	18.7 (11.3-28.2)
6 месеца	придържачи се	71	79.8 (69.9-87.6)
	Непридържачи се	18	20.2 (12.4-30.1)
12 месеца	придържачи се	60	71.4 (60.5-80.8)
	Непридържачи се	24	28.6 (19.2-39.5)

Таблица 2. Придържане по посещения

Скали на EORTC-QLQ-CML24	изходно ниво (n=91)	месец 3 (n=91)	месец 6 (n=89)	12-и месец (n=84)
Тежест на симптомите	17.4 (11.83)	14.0 (12.05) *	14.3 (12.86) *	13.8 (14.44) *
Въздействие върху тревогата/настроението	22.8 (18.12)	17.9 (17.01) *	17.4 (16.65) *	16.9 (17.97) *
Въздействие върху ежедневието	29.1 (19.72)	24.3 (18.81) *	22.1 (17.92) *	18.9 (18.32) *
Скала за удовлетвореност от грижите и информацията	83.3 (24.09)	83.2 (28.05)	83.5 (25.31)	81.3 (27.43)
Проблем с образа на тялото	20.1 (26.24)	13.6 (21.65) *	15.4 (23.6)	12.7 (20.64) *
Удовлетвореност от социалния живот	71.1 (27.31)	71.4 (29.64)	73.4 (26.2)	70.6 (30.35)

* статистически значим резултат с р-стойност < 0,05

Таблица 3. Свързано със здравето качество на живот по посещения. Показани са средният резултат и стандартното отклонение.

Скали на EORTC-QLQ-CML24	Точка на придържане (месец 3) (n=91)	Точка на придържане (месец 6) (n=89)	Точка на придържане (месец 12) n=84
Симптоматична тежест (3 месеца)	-0.394**	-0.342**	-0.267*
Въздействие върху тревожността/настроението (3 месеца)	-0.362**	-0.261*	-0.235*
Въздействие върху ежедневието (3 месеца)	-0.318**	-0.2	-0.324**
Скала за удовлетвореност от грижите и информацията (3 месеца)	0.237*	0.124	0.133
Проблем с образа на тялото (3 месеца)	-0.398**	-0.313**	-0.291**
Удовлетвореност от социалния живот (3 месеца)	0.073	0.133	0.073

* Корелацията е значима на ниво 0,05

** Корелацията е значима на ниво 0,01

Таблица 4. Корелация на свързаното със здравето качество на живот с точката на придържане по посещения. Показани са коефициентите на корелация на Spearman's rho. Отрицателните коефициенти показват, че по-високите точки на придържане съответстват на по-ниски точки по скалата или обратно.

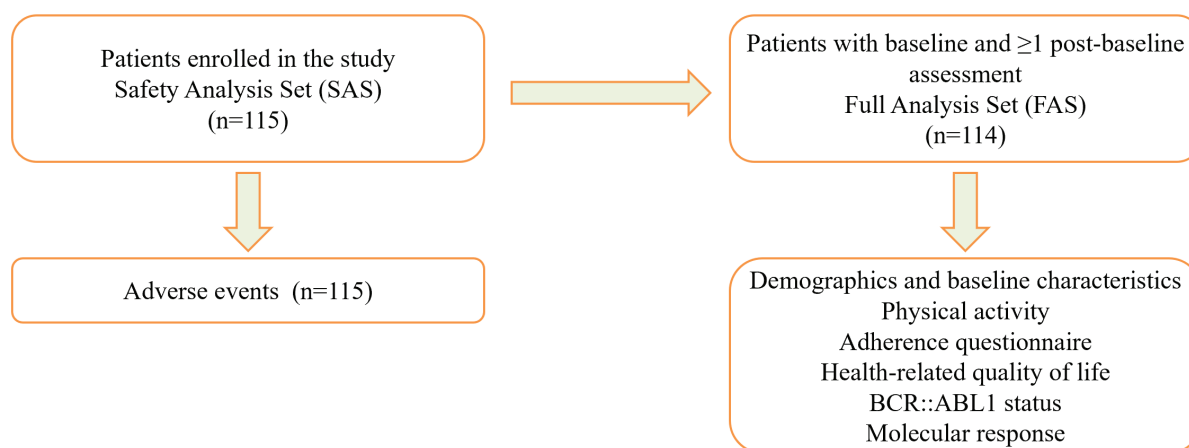
Скала EORTC-QLQ-CML 24	Физическа активност на 12-ия месец	Средна стойност	Стд. грешка	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Тежест на симптомите	Неактивни (n=5)	17.8	4.87	8.13	27.51
	Недостатъчни (n=22)	20.7	2.32	16.07	25.31
	Достатъчно (n=56)	12.8	1.46	9.89	15.68
Въздействие върху тревожното настроение	Неактивни (n=5)	16.3	6.64	3.03	29.47
	Недостатъчни (n=22)	22.1	3.17	15.76	28.37
	Достатъчно (n=56)	18.2	1.99	14.24	22.14
Въздействие върху ежедневието	Неактивен (n=5)	27.8	6.54	14.77	40.79
	Недостатъчни (n=22)	27.0	3.12	20.82	33.22
	Достатъчно (n=56)	22.3	1.95	18.43	26.21
Скала за удовлетвореност от грижите и информацията	Неактивни (n=5)	76.7	8.72	59.31	94.03
	Недостатъчни (n=22)	82.2	4.16	73.92	90.47
	Достатъчно (n=56)	84.0	2.61	78.82	89.19
Проблеми с образа на тялото	Неактивни (n=5)	21.7	7.70	6.34	37.00
	Недостатъчни (n=22)	17.8	3.67	10.50	25.11
	Достатъчно (n=56)	14.7	2.30	10.15	19.31
Удовлетвореност от социалния живот	Неактивни (n=5)	75.0	9.42	56.25	93.75
	Недостатъчни (n=22)	69.3	4.49	60.38	78.26
	Достатъчно (n=56)	72.2	2.82	66.57	77.78

Таблица 5. Връзка между свързаното със здравето качество на живот и физическата активност

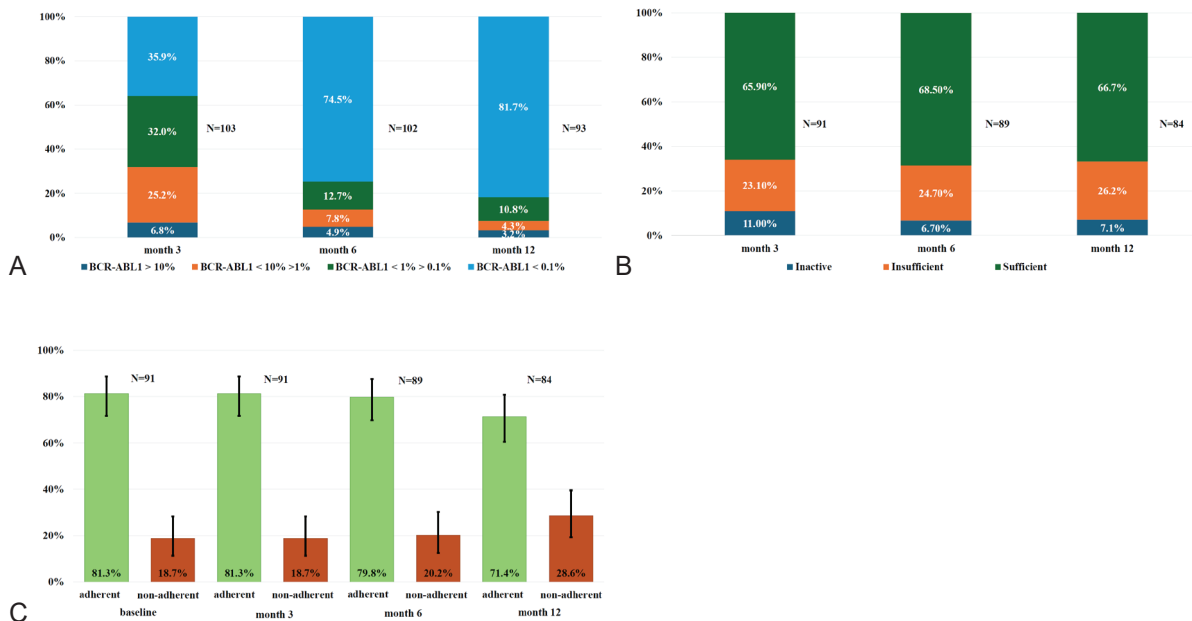
Системно-органични класове (SOC) / Предпочитан термин (PT)	Набор за анализ на безопасността (N=115)
Пациенти с поне едно АЕ	30 (26.1%)
Общ брой АЕ	164
НАРУШЕНИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФНАТА СИСТЕМА	
Пациенти с поне едно АЕ	15 (13.0%)
Анемия	11 (9.6%)
Левкоцитоза	1 (0.9%)
Левкопения	1 (0.9%)
Лимфопения	1 (0.9%)
Неутрофилия	1 (0.9%)
Тромбоцитопения	3 (2.6%)
Общ брой АЕ	19
ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И СЪСТОЯНИЯ НА МЯСТОТО НА ПРИЛОЖЕНИЕ	
Пациенти с поне едно АЕ	1 (0.9%)
Смърт	1 (0.9%)
Общ брой АЕ	1
ХЕПАТОБИЛИАРНО РАЗСТРОЙСТВО	
Пациенти с поне едно АЕ	3 (2.6%)
Нарушена чернодробна функция	1 (0.9%)
Хипербилирубинемия	1 (0.9%)
Хипертрансаминаземия	1 (0.9%)
Общ брой АЕ	3
ИЗСЛЕДВАНИЯ	
Пациенти с поне един АЕ	19 (3.6%)
Повишена аланин аминотрансфераза	10 (8.7%)
Повишена амилаза	5 (4.3%)
Повишена аспартат аминотрансфераза	3 (2.6%)
Увеличен брой на базофилите	8 (7.0%)
Повишен конюгиран билирубин	1 (0.9%)
Намален брой бластни клетки	1 (0.9%)
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	3 (2.6%)
Повишен билирубин в кръвта	6 (5.2%)
Ненормален холестерол в кръвта	1 (0.9%)
Повишен холестерол в кръвта	1 (0.9%)
Повишен креатинин в кръвта	1 (0.9%)
Удължаване на QT на електрокардиограмата	1 (0.9%)
Повишен брой еозинофили	5 (4.3%)
Намален хематокрит	5 (4.3%)
Повишена липаза	3 (2.6%)
Увеличен брой лимфоцити	6 (5.2%)
Увеличен брой моноцити	6 (5.2%)
Увеличен брой на неутрофилите	10 (8.7%)
Намаляване на броя на тромбоцитите	1 (0.9%)
Увеличен брой тромбоцити	8 (7.0%)
Увеличен брой бели кръвни клетки	9 (7.8%)
Общ брой АЕ	100

Системно-органни класове (SOC) / Предпочитан термин (РТ)	Набор за анализ на безопасността (N=115)
НАРУШЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМА И ХРАНЕНОТО	
Пациенти с поне едно АЕ	21 (18.3%)
Дислипидемия	1 (0.9%)
Хиперхолестеролемия	15 (13.0%)
Хипергликемия	14 (12.2%)
Хиперурикемия	1 (0.9%)
Общ брой АЕ	39
ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ, ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ И НЕУТОЧНЕНИ НОВООБРАЗУВАНИЯ (ВКЛ. КИСТИ И ПОЛИПИ)	
Пациенти с поне едно АЕ	1 (0.9%)
Бластноклетъчна криза	1 (0.9%)
Общ брой АЕ	1
НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН	
Пациенти с поне едно АЕ	1 (0.9%)
Обрив	1 (0.9%)
Общ брой АЕ	1

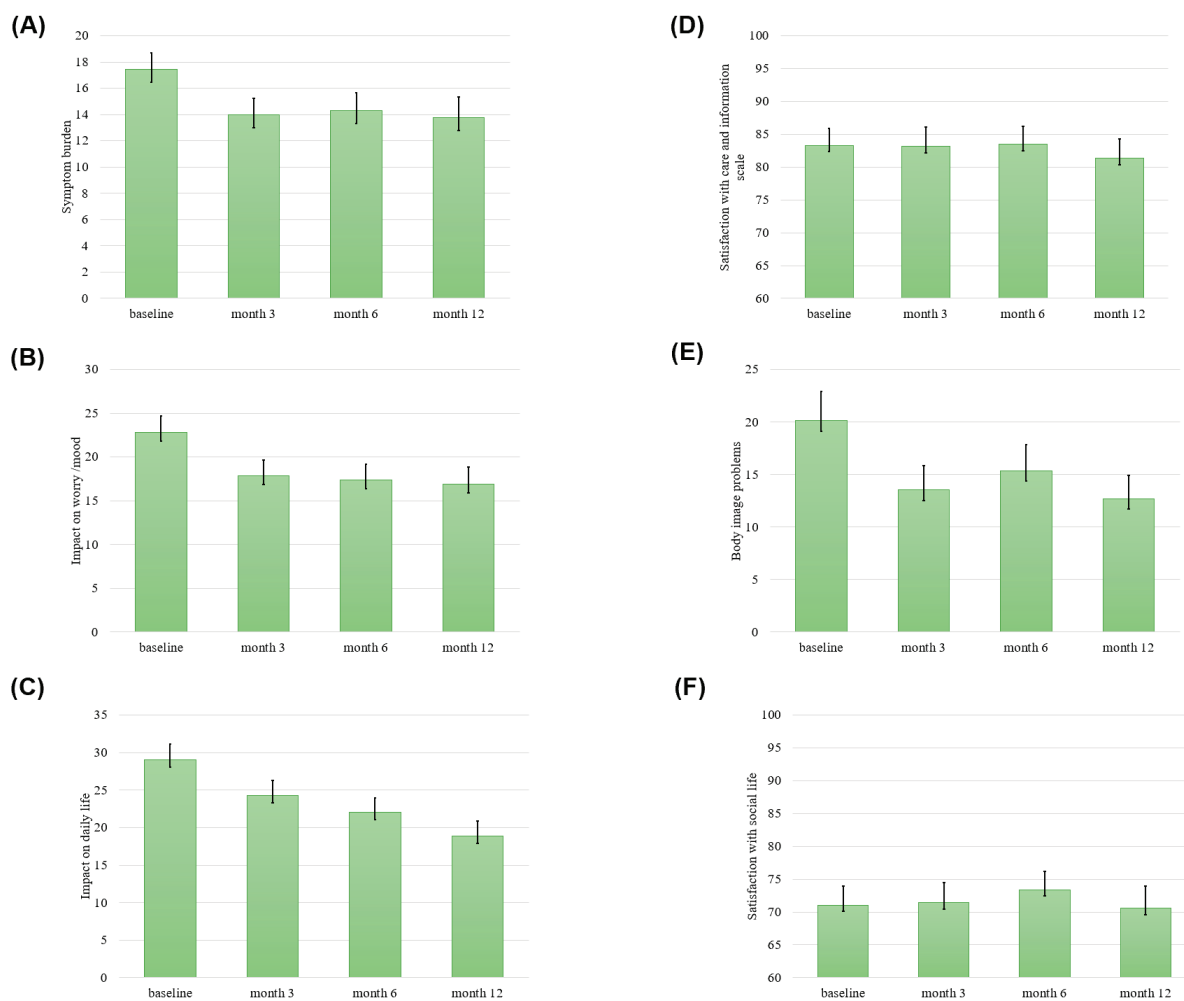
Таблица 6 Нежелани събития



Фигура 1. Преглед на анализа. Обърнете внимание, че данните за придържането, физическата активност и QoL (EORTC QLQ-CML-24) не са налични за 24 пациенти с FAS, включени преди одобрението на въпросника (октомври 2016 г. - август 2018 г.), и поради това са изключени от анализите на QoL.



Фигура 2. Молекуларен отговор (А), физическа активност (Б) и ниво на придържане (В) по посещения.



Фигура 3. Свързано със здравето качество на живот по посещения. Тежест на симптомите (А), Влияние върху тревожността/настроението (Б), Влияние върху ежедневиия живот (В), Скала за удовлетвореност от грижите и информацията (Г), Проблеми с образа на тялото (Д), Удовлетвореност от социалния живот (Е). Показани са средните резултати и 95%-ните линии на грешка.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Жанет Грудева-Попова, дм, мзм
Началник клиника по клинична хематология,
УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД гр. Пловдив
e-mail: dr_grudeva@yahoo.com

Corresponding author:

Prof. Dr. Zhanet Grudeva-Popova, MD, PhD, MHM
Head of Clinical Hematology Department
University Hospital "Sv. Georgi" - Plovdiv
e-mail: dr_grudeva@yahoo.com

17. Bostan H, Toptas T, Tanrikulu FP, et al. Quality of Life and Symptom Burden With First- and Second-generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Chronic-phase Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(12):836-842. doi:10.1016/j.clml.2020.08.009
18. S F, P CM, A GB, et al. Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2021;30(7):2021-2032. doi:10.1007/s11136-021-02794-5

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jönsson S, Olsson B, Jacobsson S, et al. BCR-ABL1 transcript levels increase in peripheral blood but not in granulocytes after physical exercise in patients with chronic myeloid leukemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(1):7-11. doi:10.3109/00365513.2010.521981
2. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-2388. doi:10.1200/JCO.2009.26.3087
3. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1351-1402. doi:10.1152/physrev.00019.2016
4. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1055-1081. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.1055
5. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;123(9):1353-1360. doi:10.1182/blood-2013-06-510396
6. Morotti A, Fava C, Saglio G. Milestones and monitoring. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(2):167-172. doi:10.1007/s11899-015-0258-1
7. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S141-147. doi:10.1007/s00277-015-2322-2
8. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2014;23(3):825-836. doi:10.1007/s11136-013-0523-5
9. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2013;21(4):1097-1103. doi:10.1007/s00520-012-1630-5
10. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci.* 2007;334(4):248-254. doi:10.1097/MAJ.0b013e318068dde8
11. Yoshida C, Komeno T, Hori M, et al. Adherence to the standard dose of imatinib, rather than dose adjustment based on its plasma concentration, is critical to achieve a deep molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2011;93(5):618-623. doi:10.1007/s12185-011-0838-3
12. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica.* 2014;99(3):437-447. doi:10.3324/haematol.2012.082511
13. Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy.* 2013;33(2):152-156. doi:10.1002/phar.1174
14. Efficace F, Cottone F, Yanez B, et al. Patient-reported symptom monitoring and adherence to therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2024;130(2):287-299. doi:10.1002/cncr.35021
15. Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, et al. Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(9):1213-1226. doi:10.1007/s00228-020-02910-3
16. Davis TC, Arnold CL, Mills G, et al. Assessment of Oral Chemotherapy Nonadherence in Chronic Myeloid Leukemia Patients Using Brief Measures in Community Cancer Clinics: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11045. doi:10.3390/ijerph182111045

РОЛЯТА НА IVOSIDENIB В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОМЛ.

М. Дончев, К. Петров

Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания-ЕАД, София,
Клиника по Хематология

THE ROLE OF IVOSIDENIB IN THE TREATMENT OF AML.

M. Donchev, K. Petrov

Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases-EAD, Sofia, Clinic of Hematology

Резюме. Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е агресивно хематологично злокачествено заболяване, характеризиращо се с клонална пролиферация на незрели миелоидни прекурсори, наречени бласти, причиняващи костномозъчна недостатъчност и евентуално увреждане на органи поради бластна инфилтрация. Сред молекулярните аберации, мутациите в гена за изоцитрат дехидрогеназа 1 (IDH1) се срещат в приблизително 6–10% от случаите на ОМЛ и водят до производството на онкометаболит 2-хидроксиглутарат (2-HG), допринасящ за левкемогенезата чрез епигенетична дисрегулация.

Цел: Да се направи общ преглед на механизма на действие, клиничната ефикасност и профила на безопасност на Ивосидениб, селективен перорален IDH1 инхибитор, при лечението на ОМЛ с IDH1 мутации, с фокус върху ролята му при новодиагностицирани пациенти, неподходящи за интензивна химиотерапия.

Методи: Преглед на скорошни клинични проучвания, оценяващи Ивосидениб, включително монотерапия и комбинация с азацитидин. Анализирани са ключови крайни точки като пълна ремисия (CR), преживяемост без събития (EFS) и обща преживяемост (OS), както и често срещаните нежелани събития и терапевтични стратегии.

Резултати: Ивосидениб е показал значителна клинична активност при IDH1-мутантна ОМЛ, с общ процент на отговор до 70%, когато е комбиниран с азацитидин при новодиагностицирани, неподходящи за интензивно лечение пациенти. Медианната честота на OS достигна 24 месеца в клиничните изпитвания, с управляеми странични ефекти. Синдромът на диференциация е най-важното, но относително лесно контролирано нежелано събитие. Удължаването на QT интервала и левкоцитозата са други важни съображения, изискващи внимателно наблюдение.

Заключение: Проучването потвърждава, че Ивосидениб се оказва безопасна и ефективна таргетна терапия за пациенти с ОМЛ, носещи IDH1 мутации, особено при тези, които не са подходящи за високоинтензивни индукционни химиотерапевтични режими. Интегрирането му в терапевтичните протоколи предлага подобрени резултати за преживяемост с благоприятен профил на безопасност.

Ключови думи: Остра миелоидна левкемия, Ivosidenib, неинтензивна терапия, ефективност, безопасност, Клинични изпитвания.

Abstract. Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy characterized by the clonal proliferation of immature myeloid precursors, called blasts, causing bone marrow insufficiency and eventually organ damage because of blast infiltration. Among its molecular aberrations, mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) gene occur in approximately 6–10% of AML cases and result in the production of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG), contributing to leukemogenesis through epigenetic dysregulation.

Objective: To establish an overview of the mechanism of action, clinical efficacy, and safety profile of Ivosidenib, a selective oral IDH1 inhibitor, in the treatment of AML with IDH1 mutations, with a focus on its role in newly diagnosed patients unfit for intensive chemotherapy.

Methods: A review of recent clinical trials evaluating Ivosidenib, including its monotherapy and combination with azacitidine. Key endpoints such as complete remission (CR), event-free survival (EFS), and overall survival (OS) were analyzed alongside common adverse events and management strategies.

Results: Ivosidenib has demonstrated significant clinical activity in IDH1-mutant AML, with overall response rates of up to 70% when combined with azacitidine in newly diagnosed, treatment-ineligible patients. Median OS rate reached 24 months in the clinical trials, with manageable side effects. Differentiation syndrome is the most important but easily controlled, adverse event. QT prolongation and leukocytosis are other important considerations requiring careful monitoring.

Conclusion: The study confirms that Ivosidenib proves to be a safe and effective target therapy option for AML patients harboring IDH1 mutations, especially in those who are unfit for high-intensive chemotherapy induction regimens. Its integration into therapeutic protocols offers improved survival outcomes with a favorable safety profile.

Key words: Acute myeloid leukemia, Ivosidenib, non-intensive therapy, efficacy, safety, Clinical trials

УВОД

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е заболяване, характеризиращо се с клонална злокачествена пролиферация на мутирала родоначална клетка, която възпроизвежда незрели собствени копия в кръвта, костния мозък и други тъкани. Разрастването на абнормните клетки води до проява на симптоматика, дължаща се на костномозъчна недостатъчност и неограничена възможност за метоплазия в различни тъкани и органи със съответната функционална недостатъчност.

ОМЛ е най-честата остра левкемия сред възрастните индивиди, с честота 5,06 на 100 000 души¹ и смъртност 4-6 на 100 000 души в Европа².

Рисковата стратификация и прогнозата на заболяването се определят от възрастта на пациента, ECOG статуса, молекулярните и цитогенетичните отклонения. Около 2/3 от пациентите, диагностицирани с ОМЛ под 60г. възраст ще постигнат пълна ремисия след лечение със стандартен индукционен режим "7+3" (Cytarabine и Daunorubicin)³. За разлика от тях тези над 60г. възраст, които ще постигнат пълна ремисия са едва 1/2, поради трудности в толерирането на интензивни химиотерапевтични режими и често наличие на генетични мутации, свързани с по-лоша прогноза⁴. При по-млади и здрави пациенти, стартифицирани като интермедиерен или висок риск, според ELN, опция за затвърждаване на постигнатата ремисия за по-дълъг период от време или дори пълно излекуване е извършване на алогенна трансплантация на стволови клетки.

През последното десетилетие се отчита прогрес във фармакотерапията на ОМЛ чрез навлизането на нови таргетни молекули, които подобряват изхода от заболяването.

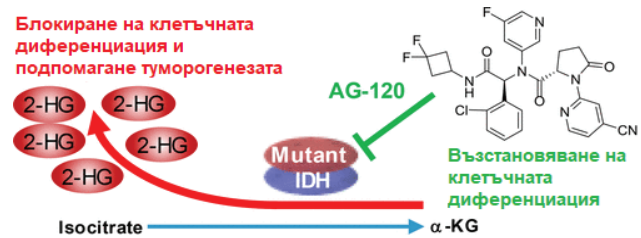
При 10-20% от пациентите с ОМЛ с нормална цитогенетика се откриват мутации в IDH-1 или IDH-2 гените⁵. Срещу упоменатите мутации последните години се разработват таргетни медикаменти. Ivosidenib (Tibsovo) е първият перорален, таргетен инхибитор на мутации в гена за изоцитрат дехидрогеназа 1 (IDH-1).

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

Немутиралният ензим изоцитрат дехидрогеназа 1 се намира в цитозола и катализира окислителното декарбоксилиране на изоцитрат, водейки до образуване на алфа-кетоглутарат (α -KG) и CO_2 . Мутантната форма на IDH1 превръща алфа-кетоглутарата (α -KG) в 2-хидроксиглутарат (2-HG), който блокира клетъчната диференциация и подпомага туморогенезата както при хематологични, така и при нехематологични злокачествени заболявания. Епигенетични проучвания доказват, че мутациите в IDH-1/IDH-2

водят до хиперметиране на ДНК⁶.

Механизмът на действие на Ivosidenib се състои в намаляване нивата на онкометаболита 2-HG в левкемичните клетки, намаляване процента на бластите и възстановяване на клетъчната диференциация. Ivosidenib таргетира мутации в R132 позиция; най-честите мутации при пациенти с ОМЛ са в R132H и R132C позиции.⁷



Механизъм на действие на Ivosidenib (AG-120)¹³, адаптирано по Janeta Popovici-Muller, ACS Medicinal Chemistry Letters 2018 9 (4), 300-305

ФАРМАКОКИНЕТИКА⁷

След прием на единична перорална доза 500 mg медианата на времето за достигане (T_{max}) на максималната плазмена концентрация (C_{max}) е приблизително 2 часа при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от Ivosidenib и Azacitidine. Приемът на Ivosidenib с храни, богати на мазнини повишава C_{max} и трябва да се избягва.

Ivosidenib се метаболизира предимно по оксидативни пътища в черния дроб, медирирани основно от CYP3A4, а N-деалкилирането и хидролитичните пътища имат незначителен принос. Приемът на Ivosidenib със силни инхибитори на CYP3A4 като posaconazole и voriconazole трябва да се избягва; ако се налага използването им, дозата на Ivosidenib трябва да се намали на 250 mg/дн.

При пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от Ivosidenib и Azacitidine, средният привиден клирънс на Ivosidenib в стационарно състояние е 4,6 l/час (35%) със среден терминален полуживот 98 часа (42%).

При здрави участници 77% от единична перорална доза Ivosidenib са открити във фекалиите, от които 67% са възстановени в непроменен вид. Приблизително 17% от единична перорална доза са открити в урината, от които 10% са възстановени в непроменен вид.

ФАРМАКОДИНАМИКА⁷

Приложението на Ivosidenib x500 mg дневно намалява плазмените концентрации на 2-HG при пациенти с хематологични злокачествени заболявания с мутантна форма на IDH1 до нива, близки до наблюдавани при здрави индивиди.

даваните при здрави хора. В костния мозък на пациенти с хематологични злокачествени заболявания средното понижаване на концентрациите на 2-HG е 93,1%.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

IDH инхибиторите индуцират клетъчната диференциация, което може да доведе до синдром на диференциацията като нежелана реакция; тъканна увреда в резултат от отделяне на голямо количество цитокини, поради бързата пролиферация на диференцирани клетки⁸. Синдромът на диференциацията е сериозна нежелана реакция, която се наблюдава в 19% от пациентите по време на клиничните проучвания на медикамента. Въпреки това, само при 3% от тях се е наложила редукция на дозата. Синдромът на диференциацията често се асоциира с други доклавани нежелани лекарствени реакции като левкоцитоза (38%), оток (32%) и диспнея (33%)⁹.

Анализ направен от FDA установява по-висока честота на синдрома на диференциацията (40%)¹⁰, в сравнение с фаза II на клиничното проучване на медикамента. Синдромът може да се презентира с левкоцитоза, диспнея, треска, хипотония и бъбречна недостатъчност. Често симптомите му са неспецифични. При поява е важно да се предприемат съответните лечебни мерки, за да се предотврати летален изход.

Когато се подозира синдром на диференциацията (треска, рязко наддаване на тегло, оток, диспнея с или без Ro данни за инфилтрати, плеврален или перикарден излив, хипотония и остра бъбречна недостатъчност) трябва да се започне стероидолечение, с инициални дози Dexamethasone 2x10 mg/дн⁸. При наличие на левкоцитоза (WBC >15-25G/L), съпътстваща синдрома на диференциацията може да се приложи лечение с Hydroxyurea 2-3 gr/два или три пъти дневно. Ако синдромът на диференциацията продължава да прогресира и пациентите се влошават, то преустановяването на приема на Ivosidenib е задължително.

Други по-значителни нежелани реакции включват Синдром на Гилен-Баре (1%), удължаване на QT интервала (26%) и синдром на тумор-лиза (8%). Пациентите трябва да избягват едновременния прием на Ivosidenib с други медикаменти, водещи до удължаване на QT интервала. За профилактика на синдрома на тумор-лиза се предприемат следните мерки: повишен прием на течности, поддържане на нормална диуреза и прием на Allopurinol.

Други често срещани нежелани реакции⁷:

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Синдром на диференциация, левкоцитоза, тромбоцитопения, неутропения
	Чести	Левкопения
Психични нарушения	Много чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
	Чести	Периферна невропатия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане
	Чести	Орофарингеална болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в крайниците, артралгия, болка в гърба

Честотата се дефинира като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). Във всяка група в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Ivosidenib е одобрен за първ път в САЩ от U.S. Food and Drug Administration (FDA) през 2018г. и в ЕС от European Medicines Agency (EMA) през 2023г.

Ivosidenib се използва на първа линия за лечение на ОМЛ при пациенти, които не са подходящи за провеждане на интензивна химиотерапия.

Одобрението е дадено на базата на рандомизирано, многоцентрово, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично проучване (AG120-C-009) при 146 възрастни пациенти с нелекувана преди това ОМЛ с мутация на IDH1, които не отговарят на условията за провеждане на интензивна индукционна химиотерапия въз основа на поне един от следните критерии: възраст 75 или повече години, функционален статус 2 по Източната обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), тежко сърдечно или белодробно заболяване, чернодробно увреждане с билирубин $> 1,5$ пъти над горната граница на нормата, креатининов клирънс < 45 ml/min или други съпътстващи заболявания. При всички участници е извършен анализ на генните мутации

за централно потвърждаване на мутацията на IDH1 от костен мозък и/или периферна кръв с помощта на Abbott RealTime™ IDH1 анализа.

Пациентите са рандомизирани 1:1 в две рамена. Едното рамо, състоящо се от 72 човека получават Ivosidenib 500 mg веднъж дневно с Azacitidine 75 mg/m² /ден подкожно или интравенозно в продължение на 1 седмица на всеки 4 седмици. Другото рамо, състоящо се от 74 човека получават съответстващо плацебо перорално веднъж дневно с Azacitidine 75 mg/m²/ден подкожно или интравенозно в продължение на 1 седмица на всеки 4 седмици. Пациентите от двете рамена са третирани по гореописаните начини в продължение на поне 6 седмици, до края на проучването, до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.⁷

Определянето на ефикасността е извършено на база подобренията в преживяемостта без събития (EFS), общата преживяемост (OS) и скоростта и продължителността на пълната ремисия.

Първичната крайна точка за ефикасността е EFS (периодът от рандомизирането до неуспех на лечението, рецидив след ремисия или смърт, поради каквато и да е причина).

Вторичните крайни точки включват честотата на достигане на пълна ремисия, пълна ремисия с частично хематологично възстановяване и общата преживяемост.

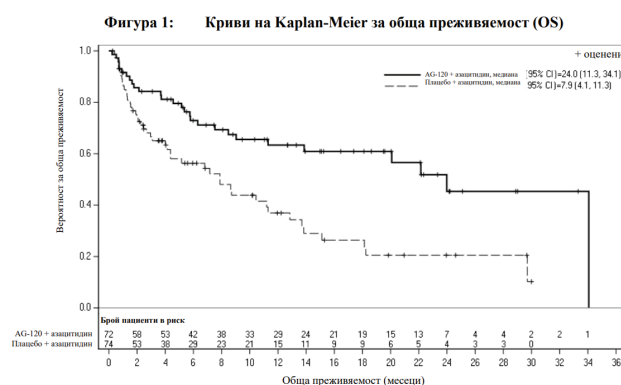
EFS е значително по-продължителна в групата с Ivosidenib плюс Azacitidine, отколкото в групата с плацебо плюс Azacitidine (hazard ratio [HR] for treatment failure, relapse from remission, or death 0.33, 95% confidence interval [CI] 0.16 to 0.69; p = 0.002). При 37% от пациентите в първото рамо съответно имат продължителност на EFS от 12 месеца, само 12% от групата с плацебо плюс Azacitidine имат продължителност на EFS от 12 месеца. Медианата на ОС в групата с Ivosidenib плюс Azacitidine е 24.0 месеца (95% CI: 11.3, 34.1), докато групата с плацебо плюс Azacitidine е 7.9 месеца (95% CI: 4.1, 11.3) (HR 0.44; 95% CI: 0.27, 0.73; p=0.0010) (фигура 1). Степента на CR в групата с Ivosidenib плюс Azacitidine е 47 % (95 % CI: 35 %, 59 %) и 15 % (95 % CI: 8 %, 25 %) в групата с плацебо плюс Azacitidine. Медианата на CR в групата с Ivosidenib плюс Azacitidine не е била оценена (NE) (95% доверителен интервал: 13.0, NE) и 11.2 месеца (95% доверителен интервал: 3.2, NE) в групата с плацебо плюс Azacitidine.¹¹

В САЩ медикамента е одобрен от FDA за използване на последващи линии при лечение на relapsed/refractory AML. Одобрението е дадено на база многоцентрово, несляпо, клинично проучване (AG120-C-001, NCT02074839), което включва 174 пациента с рецидивирала или рефрактерна на лечение ОМЛ с потвърдена IDH1 мутация от костен мозък и/или периферна кръв с помощта на Abbott

RealTime™ IDH1 анализа.

Всички пациенти в проучването получават Ivosidenib 500 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването, до възникване на неприемлива токсичност или до извършване на алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Средната продължителност на лечението е била 4.1 месеца (варира от 0,1 до 39,5 месеца). 21 пациента от 174 (12%) са пристъпили към трансплантация на стволови клетки след лечение с Ivosidenib.

Определянето на ефикасността е извършено на база на честотата на пълните ремисии (CR) и пълните ремисии с частично хематологично възстановяване (CRh), продължителността на CR+CRh и честотата на придобиване на трансфузионна независимост. Честотата на CR+CRh е 32,8% (95% CI: 25.8%-40.3%). Средното време до достигане на отговор е 2 месеца (варира от 0,9-5,6 месеца) и средното време на задържан отговор е 8,2 месеца (95% CI: 5.6 -12 months). Честотите на CR и CRh са съответно 24.7% (95% CI: 18.5%, 31.8%) и 8.0% (95% CI: 4.5%, 13.1%). От 110 пациента, които са били трансфузионно зависими (еритроцитен и тромбоцитен концентрат), 41 (37,3%) са станали трансфузионно независими.¹²



Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS) при двете рамена на клинично проучване AG120-C-009⁷

Безопасността е обобщена в нежелани лекарствени реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ivosidenib е първият наличен IDH1 инхибитор за лечение на ОМЛ, който промени подхода към лечение на ОМЛ. В Европа е достъпен на първа линия в комбинация с Azacitidine за лечение на ОМЛ при пациенти с мутация в IDH1, които не са подходящи за интензивна химиотерапия, подобрявайки EFS, OS и честотата на CR.

Ivosidenib се използва и на първа линия в САЩ за лечение на R/R ОМЛ с IDH1 мутация. Прилага се

като монотерапия при пациенти, които не са подходящи за интензивна химиотерапия или отказват такава¹⁴. Имайки предвид това, че R/R ОМЛ се свързва с лоша прогноза наличието на нов медикамент, който може да се използва при такива пациенти отваря нови възможности за подобряване честотата и продължителността на CR, както и подобряване качеството на живот, чрез по-често постигане на трансфузионна независимост.

Синдромът на диференциацията е основната нежелана лекарствена реакция, която се третира сравнително лесно. Не на последно място е добре да се спомене, че медикаментът се прилага *per os*, което допълнително улеснява лечението.

Вземайки гореупоменатото ползите от приложение-то на Ivosidenib многократно надвишават рисковете, предлагайки ефективна и иновативна таргетна терапия.

Забележка: Статията е изготвена с любезното съдействие на Servier Bulgaria.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мартин Дончев

Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания – гр. София

Бул. "Климент Охридски" 1А

Тел.: 0877 676134

e-mail: martin.donchev@abv.bg

Corresponding address:

Dr. Martin Donchev

Specialized Hospital for Active Treatment of Hematology Diseases - Sofia

Kliment Ohridski Blvd 1A

Tel.: +359 877 676134

e-mail: martin.donchev@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ

1. GLOBOCAN <https://gco.iarc.fr/en>
2. Maksimovic N, Zaric M, Gazibara T, Trajkovic G, Maric G, Miljus D, Suvajdzic Vukovic N, Tomlin D, Virijevic M, Kisis Tepavcevic D, et al. Incidence and Mortality Patterns of Acute Myeloid Leukemia in Belgrade, Serbia (1999–2013). *Medicina*. 2018; 54(1):5. <https://doi.org/10.3390/medicina54010005>
3. Tamamyian, Gevorg et al. "Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults." *Critical reviews in oncology/hematology vol. 110 (2017): 20-34*. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.004
4. Tamamyian, Gevorg et al. "Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults." *Critical reviews in oncology/hematology vol. 110 (2017): 20-34*. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.004
5. Ivosidenib Deemed Safe, Effective in AML. (2018). *Cancer discovery*, 8(8), OF1. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2018-082>
6. Figueroa, M. E., Abdel-Wahab, O., Lu, C., Ward, P. S., Patel, J., Shih, A., Li, Y., Bhagwat, N., Vasanthakumari, A., Fernandez, H. F., Tallman, M. S., Sun, Z., Wolniak, K., Peeters, J. K., Liu, W., Choe, S. E., Fantin, V. R., Paietta, E., Löwenberg, B., Licht, J. D., ... Melnick, A. (2010). Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer cell*, 18(6), 553–567. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.11.015>
7. Agios Pharmaceuticals, Inc. (2018). Tibsovo (ivosidenib) package insert. Retrieved from <https://www.tibsovo.com/pdf/prescribinginformation.pdf>
8. Fathi, A. T., DiNardo, C. D., Kline, I., Kenvin, L., Gupta, I., Attar, E. C., Stein, E. M., de Botton, S., & AG221-C-001 Study Investigators (2018). Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA oncology*, 4(8), 1106–1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4695>
9. DiNardo, C. D., Stein, E. M., de Botton, S., Roboz, G. J., Altman, J. K., Mims, A. S., Swords, R., Collins, R. H., Mannis, G. N., Pollyea, D. A., Donnellan, W., Fathi, A. T., Pigneux, A., Erba, H. P., Prince, G. T., Stein, A. S., Uy, G. L., Foran, J. M., Traer, E., Stuart, R. K., ... Kantarjian, H. M. (2018). Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *The New England journal of medicine*, 378(25), 2386–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716984>
10. Norsworthy K. J., Mulkey F., Ward A. F., Przepiorka D., Deisseroth A. R., Farrell A. T., ... Pazdur R. (2018). 288 incidence of differentiation syndrome with ivosidenib (IVO) and enasidenib (ENA) for treatment of patients with relapsed or refractory (R/R) isocitrate dehydrogenase (IDH)1- or IDH2-mutated acute myeloid leukemia (AML): A systematic analysis by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Abstract 615]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 132(suppl 1). 10.1182/blood-2018-99-117426
11. Ashley Woods, Kelly J. Norsworthy, Xin Wang, Jonathon Vallejo, Edwin Chiu Yuen Chow, Ruo-Jing Li, Jielin Sun, Rosane Charlab, Xiling Jiang, Richard Pazdur, Marc R. Theoret, R. Angelo de Claro; FDA Approval Summary: Ivosidenib in Combination with Azacitidine for Treatment of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation. *Clin Cancer Res* 1 April 2024; 30 (7): 1226–1231. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2234>
12. FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211192s000lbl.pdf
13. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers Janeta Popovici-Muller, René M. Lemieux, Erin Artin, Jeffrey O. Saunders, Francesco G. Salituro, Jeremy Travins, Giovanni Cianchetta, Zhenwei Cai, Ding Zhou, Dawei Cui, Ping Chen, Kimberly Straley, Erica Tobin, Fang Wang, Muriel D. David, Virginie Penard-Lacronique, Cyril Quivoron, Véronique Saada, Stéphane de Botton, Stefan Gross, Lenny Dang, Hua Yang, Luke Utleay, Yue Chen, Hyeryun Kim, Shengfang Jin, Zhiwei Gu, Gui Yao, Zhiyong Luo, Xiaobing Lv, Cheng Fang, Liping Yan, Andrew Olaharski, Lee Silverman, Scott Biller, Shin-San M. Su, and Katharine Yen *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2018 9 (4), 300-305 DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00421
14. National Comprehensive Cancer Network. (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute myeloid leukemia. V2.2018. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

ИКОНОМИЧЕСКА ТЕЖЕСТ И ФАРМАКО-ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ, ДИАГНОСТИЦИРАНИ С ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ, НЕПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ

М. Дончев¹, Я. Давидкова¹, К. Ташков²

1 – Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания – гр. София

2 – Медицински университет, Фармацевтичен факултет, гр. София

ECONOMIC BURDEN AND PHARMACO-ECONOMIC TREATMENT ASPECTS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA NOT SUBJECT TO INTENSIVE CARE

M. Donchev¹, Y. Davidkova¹, K. Tashkov²

1 – Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

2 – Medical University of Sofia, Faculty of Pharmacy

Резюме. Лечение на пациенти в напреднала възраст с остра миелоидна левкемия се свързва с висок икономически разход. От една страна причината се крие в протрахираните цитопении, които водят до по-голям брой хоспитализации. В текущото проучване установихме, че средномесечните разходи с Aza на пациент бяха 8803,22 лв. (CI 95% 5866,97 - 11 739,44 лв.), а тези с Ven/Aza бяха 8316,1 лв. (CI 95% 4385,99 - 12 246,19 лв.). Средномесечните разходи за лечение на прогресия на ОМЛ бяха по-ниски при комбинацията Ven/Aza спрямо монотерапия с Aza – 5894,64 лв. ($p=0,08$, CI 95% – 3295,94 - 8493,45 лв.). Допълнително анализът показа, че пациент, който бе лекуван с Ven/Aza ще има 2.5 години добавени към своя живот. Комбинираната терапия с Ven/Aza ще бъде рентабилна, ако се намали индукционната смъртност и честотата на странични реакции.

Ключови думи: остра миелоидна левкемия, възрастни пациенти, икономическа тежест

Abstract. Treatment of adult patients with acute myeloid leukemia is associated with excessive economic burden. On the one hand, it correlated with the persistent cytopenia leading to a greater number of hospitalizations. In the current investigation we found that the average monthly costs with Aza per patient were 8803.22 BGN (CI 95% 5866.97 - 11 739.44 BGN), and those with Ven/Aza were 8316.1 BGN (CI 95% 4385.99 - 12 246.19 BGN). The average monthly costs for the treatment of AML progression were lower with the Ven/Aza combination compared to Aza monotherapy – 5894.64 BGN ($p=0.08$, CI 95% – 3295.94 - 8493.45 BGN). Additionally, the analysis demonstrated that a patient who was treated with Ven/Aza would have 2.5 years added to their life. Combination therapy with Ven/Aza will be cost-effective if induction mortality and incidence of adverse reactions are diminished.

Key words: acute myeloid leukemia, elderly, economic burden

ВЪВЕДЕНИЕ

Неопластичните заболявания представляват значима икономическа тежест върху здравеопазването на обществото. Левкемиите се нареждат на пето място от глобалните разходи, отговорни за 6.3% от общия разход за лечение или приблизително 2 трилиона долара¹. Осъществяването на сравнителен анализ по отношение на финансовия товар на лечение на острата миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациенти, неподлежащи на интензивна химиотерапия е за-

труднено. Някои от причините са провеждането на терапия в различни държави със съответните здравни системи, които функционират по разнороден механизъм върху население в специфични възрастови групи.

През последните години се отчита, че основните източници на високите разходи са хоспитализации, лекарствени разходи, трансплантация на стволови клетки и медицински грижи². Проучването демонстрира, че навлизането на прицелните терапии ве-

роятно ще повиши значително разходите за лечение на ОМЛ, като някои от тях ще са нерентабилни за дадени здравни системи в Европа. Това налага преосмисляне на финансирането на онкологичните терапии.

От друга страна химиотерапевтичните режими за лечение на ОМЛ се асоциират и със значителна цитотоксичност, което рефлектира в повишен брой хоспитализации и удължен болничен престой, особено при пациенти в напреднала възраст³. Разходите, свързани с протрахираната панцитопения са по-високи². Допълнително, при около 26% от пациентите с ОМЛ се налага престой в интензивно отделение, което повишава финансовия разход⁴.

През последните няколко години се наблюдава драстичен подем на терапевтичните възможности с въвеждането на перорални медикаменти, които таргетират патогенетични механизми на възникване на ОМЛ. Смята се, че индивидуализираният подход ще доведе до повече разходи, понеже се наблюдава тенденция към лечение в извънболнични условия в някои страни⁵. Установено е, че ОМЛ се свързва с висока клинична и икономическа тежест по време на лечението, дори при пациенти, които достигат ремисия⁶. Проучванията показват, че разходите варират: най-високи са по време на инициално лечение и при поява на рецидив. Интерес представлява, че в това проучване при 97.1% от пациентите не е осъществена алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (АСКТ). Друг авторски колектив проследява възрастни пациенти с новооткрита ОМЛ за 5-годишен период, като в изпитването са оценени лечението, икономическата тежест и общата преживяемост⁷. Американско проучване съобщава най-високи разходи при лечение на рецидивиращи/рефрактерни ОМЛ, последвани от АСКТ, индукционна и консолидационна химиотерапия с висока интензивност⁸. Хоспитализациите на пациентите се оказват водещ фактор за финансовия разход, отговорен за над 70% от сумата.

Сходни резултати са публикувани от анализи проведени в Европа. В Испания водеща причина за икономическия товар се явяват броят на хоспитализации и АСКТ. Подобно в Нидерландия и Швеция хоспитализациите са водещ фактор, като съставляват около 60% от разходите⁹⁻¹¹. Ирански колектив анализира икономическия товар на ОМЛ през 2020г., като в проучването около 98% от пациентите са получили индукционно лечение¹². Разходите са разпределени като индиректни около 65% и директни медицински разходи около 19%. Десетгодишно изследване в Корея на пациенти с ОМЛ на възраст над 60 години показва, че пациентите с интензивна терапия се характеризират с продължителен болничен престой и съответно по-висок разход в сравнение с тези с нискоинтензивно лечение¹³. Проучването включва сравнителен анализ върху ефективността на интен-

зивна срещу неинтензивна терапия, както и икономическата тежест на заболяването. Анализирани е честотата на ОМЛ, медицинските разходи, лечението пациенти в напреднала възраст в Корея. Резултатите показват, че средната общата преживяемост е значимо по-продължителна при пациенти, подложени на химиотерапия в сравнение с групата с най-добра поддържаща грижа (6.28 спрямо 3.45 месеца)¹³. Пациентите с високоинтензивна химиотерапия регистрират по-продължителни болнични престои, които съответно са съпроводени и с по-високи разходи при първоначална хоспитализация. Според канадско проучване, което сравнява различните цени при лечение на пациенти с ОМЛ, 52% от всички разходи се дължат на терапевтичния режим и лечение, следвано от 23% за АСКТ, 16% амбулаторно лечение и грижа, 6% загуба на продуктивност и 4% поради други причини¹⁴.

Литературните данни потвърждават, че директните медицински разходи преобладават. Patel и колектив подчертават, че това представлява предизвикателство, за здравните системи, тъй като е малко вероятно иновативните таргетни терапии да са стойностно ефективни¹⁵.

Целта на проучването бе да се анализират пациентите в напреднала възраст, неподходящи за интензивна терапия, да се остойностят разходите, свързани с терапевтичния режим Venetoclax/Azacitidine и изчисли рентабилността на медикаментозната комбинация за системата на здравеопазване в България.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването включва кохорта от 49 новооткрити пациенти с ОМЛ, неподходящи за интензивна терапия, проследени проспективно за 52 месеца за периода януари 2020 – май 2024 г. Тези пациенти бяха лекувани с комбинацията Venetoclax/Azactidine. За контролна група бе избрана ретроспективна група от 20 пациенти, лекувани с монотерапия Azacitidine.

За изследване на рентабилността на терапията е разработен Метод. Вероятността за преживяване на комбинация Ven+Aza бе изчислена за 12 месеца и екстраполирана до 36-тия (3-та година) посредством регресионен анализ и лог-нормално преобразование с точност на предсказанието 94.84% ($R^2 = 0.9484$) със следната формула:

$$P(\text{преживяване}) = -0.098 \times \ln(\text{Месец}) + 0.8703$$

Разходите бяха изчислени за всички пациенти на месечна база спрямо броя установени хоспитализации. Стойността на разходите е изчислена на база данни за цените на лекарствените продукти от Позитивния лекарствен списък и цените на здравните

услуги по Национален рамков договор и по цени на лечебното заведение, събрани в периода на анализ на данните. Приложени фармакоикономически методи – приложени са два фармакоикономически метода: Метод разход-ефективност при който като измерител на резултата се използва преживяемостта и метод разход – полезност, при който като измерител на резултата се използва QALY. За оценка на рентабилността е изчислено инкременталното съотношение на допълнителните разходи за допълнителни здравни подобрения по формулата:

- ICER = (Разходи за VEN+AZA – Разходи AZA) / (LYs за VEN+AZA - LYs за AZA) или по формулата:

- ICER = (Разходи за VEN+AZA – Разходи AZA) / (QALY за VEN+AZA - QALY за AZA)

За тестване на сигурността на резултатите е проведен вероятностен анализ на чувствителността по метода на Монте-Карло симулация.

РЕЗУЛТАТИ

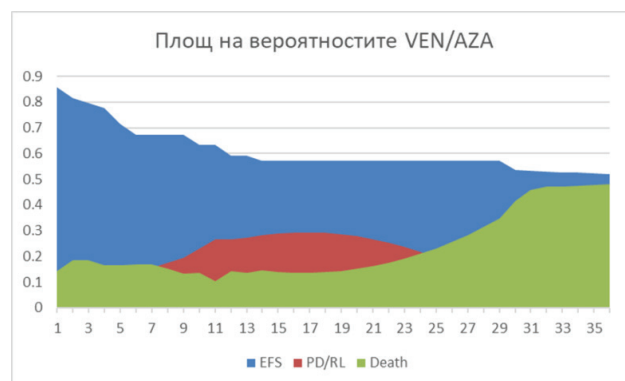
Режимът на приложение на комбинацията от медикаменти Venetoclax/Azacitidine включваше venetoclax (Ven) (с титриране на дозата 100 mg, 200 mg, 400 mg съответно на 1, 2, 3 и последващи дни) и azacitidine (Aza): 75 mg/m² дневно за 7 дни. Разходите за първи и последващи цикли бяха както следва: 12 805.58 лв. и 13 358.86 лв. на пациент. Годишните разходи на пациент за терапия бяха респективно 158 753 лв. за Ven/Aza и 31 176 лв. за монотерапия Aza.

Средният брой хоспитализации варираше според стадия на заболяването. Средномесечните разходи с Aza за допълнителни медицински услуги на пациент бяха 8803,22 лв. и варираха с 95% доверителен интервал от 5866,97 лв. до 11 739,44 лв. Месечните разходи за директна хоспитализация бяха постоянни и на стойност 3738,65 лв. Докато средномесечните разходи с Ven/Aza за допълнителни медицински услуги на пациент бяха 8316,1 лв. и варираха с 95% доверителен интервал от 4385,99 лв. до 12 246,19 лв. Месечните разходи за директна хоспитализация бяха постоянни и на стойност 3738,65 лв. Разходите за хоспитализация бяха с 487,12 лв. по-ниски при комбинацията Ven/Aza (p = 0.829). Средномесечните разходи с Aza за допълнителни медицински услуги на пациент бяха 8474,82 лв. и бяха в диапазона на доверителния интервал от 6750,83 лв. до 10 198,81 лв. Месечните разходи за директна хоспитализация бяха постоянни, на стойност 3900,65 лв. Не се наблюдаваше статистически значима разлика между разходите при прогресирали и непрогресирали пациенти (p=0,64). Общо годишните разходи за хоспитализации при прогресирали пациенти бяха на стойност 148 505,63 лв. Средномесечните разходи за лечение на прогресия на заболяването бяха

по-ниски при комбинацията Ven/Aza – 5894,64 лв. и CI 95% – 3295,94 лв. до 8493,45 лв. Общо годишните разходи за лечение на прогресирал пациент бяха 115 599, 52 лв. Макар и по-ниски, не се наблюдаваше статистически значима разлика между разходите за прогресия при комбинация Ven/Aza и при монотерапия Aza, както и разходите за прогресия и без прогресия при Ven/Aza (p = 0.08).

МОДЕЛИРАНЕ НА СЪОТНОШЕНИЕТО РАЗХОД-РЕЗУЛТАТ

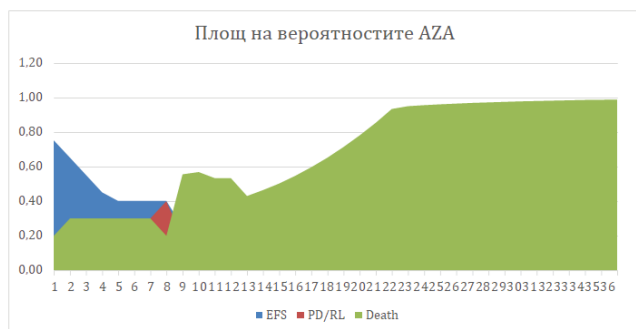
Приложеният модел бе изграден от преходните вероятности през първата година на лечение и екстраполиран до третата година на терапия с установените разходи и резултати за хипотетична кохорта от 100 пациенти. Целта бе да се установи съотношението разход/резултат. Структурата на модела приема 3 състояния – преживяемост без събитие (EFS), преживяемост с прогресия (Progressed Disease/Relapse – PD/RL) и смърт. Комбинираното лечение удължаваше времето на преживяване с прогресия, като до 21-ви месец всички прогресирали пациенти в дадена кохорта се очакваше да имат летален изход. След 23-ти месец можеше да се очаква, че единствените живи пациенти ще са тези, които имат благоприятна цитогенетика и около 10% от тях се очакваше да преживеят до 36-ти месец. Смъртността нарастваше рязко в два периода – от 1-ви до 3-ти месец, когато е приблизително 18%, както и в периода 28-ми месец до 36-ти месец, когато нараства експоненциално от 31% до 49.9%.



Фигура 1. Площ на вероятностната крива при пациенти, лекувани с Ven/Aza.

Резултатите от изведените и екстраполирани преходни вероятности не бяха толкова благоприятни (Фигура 1). EFS намаляваше с линейна зависимост с напредване на лечението. Пациентите с благоприятни фактори, които преживяваха първата година бяха приблизително 20%. Очаквано бе на втората година 96% от всички пациенти да бъдат или прогресирали, или мъртви, като смъртта беше многократно по-вероятна. На втората година се очакваше 98% от пациентите да са мъртви. Според изчислените ве-

роятности, регистрирането на прогресия се очакваше между 6-ти и 7- ми месец, което е с месец по-рано от комбинираната терапия. Преживяемостта на прогресирани пациенти бе по-ниска и може да се очаква, че до края на първата година едва 14% от тях ще са живи. При тези пациенти, обаче се отчете значително по-висока смъртност. Интерес представлява резултатът, че до третата година почти всички пациенти на монотерапия с Aza ще имат летален изход (Фигура 2).



Фигура 2. Площ на вероятностната крива при пациенти на монотерапия Aza.

На Таблица 1. са представени претеглените годишни вероятности за преживяване, прогресия, преживяване с прогресия и смърт за хипотетичната кохорта от 100 пациенти. На съответните таблици може да се видят очакваните подобрения в преживяемостта на пациентите, лекувани с комбинация Ven/Aza. При пациентите, лекувани с монотерапия Azacitidine се наблюдаваше сравнително постоянна вероятност за прогресия – приблизително 20% за първите 2 години. Смъртността нарастваше почти двойно за дадения период, което водеше до ниска вероятност за преживяване до края на 2-ра и 3-та година (9% и 2% респективно). От друга страна, пациентите лекувани с Ven/Aza имаха многократно по-висока вероятност да преживеят първите 3 години съответно 71%, 57% и 54%. Наблюдаваше се значителен ръст ($p = 0.0019$) във вероятността за прогресия между първа и втора година. Това рефлектираше на честотата на загуба на отговор или прогресия след липса на отговор и липса на събитие. В края на третата година приблизително 40% от пациентите ще достигнат неблагоприятен изход от заболяването.

Монотерапия Azacitidine				
	Преживяване без събитие (EFS)	Прогресия/Релапс	Преживяване с PD/RL*	смърт
Година 1	0.404166667	0.229550167	0.572557148	0.366283167
Година 2	0.091369417	0.209125	0	0.699505583
Година 3	0.020863	0	0	0.979137
Комбинация Venetoclax/Azacitidine				
Година 1	0.709184	0.136922	0.588408333	0.153894211
Година 2	0.574568289	0.271866667	0.198413278	0.155004082
Година 3	0.545991884	0.063641667	0	0.390366449

* Данните са съобразени с момента на настъпване на прогресия. Щом пациент е прогресирал, започва ново броене на вероятностите по месец. Съответните вероятности представляват шанса на пациент да преживее 12, 24, и 36 месеца с прогресия

Таблица 1. Претеглени годишни вероятности до настъпване на събитие

На Таблица 2. са показани резултати, свързани с качество на живот на пациенти с ОМЛ. ECOG стойностите бяха приравнени на кореспондиращите данни за качество на живот (QoL), където бяха умножени по продължителността на преживяване, за да се получи съответната година живот, съобразена с качеството (QALY). Годишните добавен живот LYG бяха получени чрез умножение на броя пациенти по месечната преживяемост и разделени на 12, за да се получат стойностите в години. Поради факта, че липсваха данни за ECOG статус на пациентите с Azacitidine бе прието, че те изпитват същото качество на живот като пациентите на Venetoclax. Въведените по този начин данни ще зависят от разликата в продължителност на живот, за да се получи крайната QALY оценка. Това беше предпоставка за неконсистентни резултати в модела, която следваше да бъде оценена повторно в следващите етапи на работа.

	Venetoclax/ Azacitidine		Azacitidine	
EORTC	EFS	PD/RL	EFS	PD/RL
Average score	1.53	2.15	1.53	2.15
QoL Adapted score	0.75	0.63	0.75	0.63
QALY	0.75 x продължителност на живот	0.63 x продължителност на живот	0.75 x продължителност на живот	0.63 x продължителност на живот

Таблица 2. Качество на живот на пациенти с AML, и приравнена QoL и QALY оценка.

Резултати от моделирането на съотношението разход-резултат при показател качество на живот, съобразено с количество

За получаване на базова стойност на годишните разходи и резултати моделът оценяваше разходите и резултатите за период от 3 години. Оценени бяха годишните разходи и добавени години живот, съобразени с качеството (QALY) и общите години добавен живот (LYG). Поради факта, че здравните резултати се очакваше да намалееят с напредването на възрастта, разходите и резултатите бяха дисконтирани с 3.5% годишно спрямо препоръките на Националния Съвет за Цени и Реимбурсация на Лекарствените Продукти. Таблица 3 обобщава получените резултати по отношение измерителя на резултат QALY .

Монотерапия Azacitidine					
	Годишни разходи	Годишни разходи с доп. хоспитализации	Дисконтирани общи разходи	QALY	Дисконтирано QALY
Година 1	58 296,52 лв.	124 336,87 лв.	120 132,24 лв.	0.45	0.43
Година 2	32 918,61 лв.	63 838,30 лв.	59 593,74 лв.	0.20	0.19
Година 3	11 248,92 лв.	13 452,86 лв.	12 133,71 лв.	0.02	0.01
Общо	102 464,06 лв.	201 628,03 лв.	191 859,69 лв.	0.66	0.63
Комбинация Venetoclax/Azacitidine					
	Годишни разходи	Годишни разходи с доп. хоспитализации	Дисконтирани общи разходи	QALY	Дисконтирано QALY
Година 1	192 710,15 лв.	263 503,79 лв.	254 593,03 лв.	0.62	0.60
Година 2	193 218,79 лв.	259 980,68 лв.	242 694,75 лв.	0.60	0.56
Година 3	125 200,41 лв.	193 850,27 лв.	174 841,83 лв.	0.45	0.41
Общо	511 129,34 лв.	717 334,74 лв.	672 129,62 лв.	1.67	1.56

Таблица 3. Сумарна оценка на разходите и QALY за период от 3 години

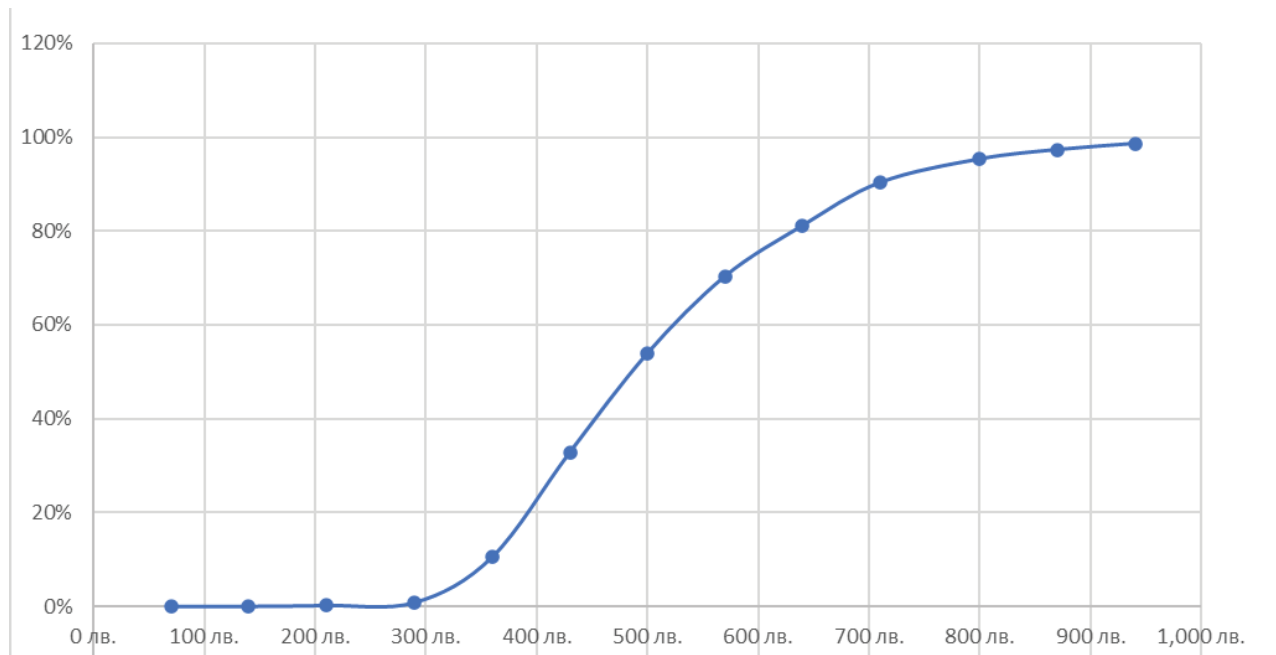
Резултатите показаха, че поради високата смъртност в групата с Azacitidine, тяхната тежест за здравната система постепенно спада, като това се отчиташе в намаляващите разходи – от 58 296,52 лв. в първата година, до 11 248,92 лв. втората година. Отбелязвайки допълнителните хоспитализации, поради прогресията на заболяването напред във времето, можеше да се види, че за тези пациенти разходите за 3-те години се увеличават с приблизително 99 000 лв. Ниската преживяемост, от своя страна, водеше до изключително ниски здравни резултати по отношение на количеството на живот, съобразено с качеството като за трите години то е общо 0.66. При пациентите, лекувани с комбинация Ven/Aza се наблюдаваше засилена тежест на здравната система, поради подобрената продължителност на живот, което също беше отразено в показателя QALY. За трите години разходите се запазваха сравнително постоянни, което бе свързано с месечното проследяване на тези пациенти – от 192 710,15 лв в първата година до 125 200,41 лв. на 3-тата година. Съответно общото качество на живот беше 1.67, или 1.56 при дисконтиране.

При тези входни параметри бе възможно да се изчисли разликата в разходите и резултатите, както и инкременталното съотношение на допълнително-заплатените разходи за единица допълнителен резултат (Таблица 4).

	Годишни разходи	Годишни разходи с доп. хоспитализации	Дисконтирани общи разходи	QALY	Дисконтирано QALY
Разлика	382 287,87 лв.	515 706,71 лв.	480 269,93 лв.	1.01	0.93
ICUR	380 312,11 лв.	513 041,41 лв.	516 291,91 лв.	-	-

Таблица 4. Разлика в разходи, резултати и инкрементално съотношение разход/резултат

Анализ на желанието за заплащане спрямо инкрементално съотношение показваше, че терапията ще постигне 100% рентабилност, ако желанието за заплащане е приблизително 1 милион лв. При желание за заплащане от 500 000 лв., съответната терапия имаше 50% вероятност да бъде стойностно-ефективна.



Фигура 3. Крива на стойностната ефективност

Резултати от моделирането на съотношението разход-резултат при показател добавени години живот.

Показателят добавени години живот (LYG) бе по-уместен за скъпо струващи терапии, които удължават количеството живот на пациентите. Този измерител на резултата беше съобразен с месеците, преживяни от съответните пациенти, които според данните и анализите на извадката бяха значително повече при пациентите, лекувани с Ven/Aza. Това бе отразено и в модела, където Таблица 5. обобщава разходите и резултати, при хипотеза, че са валидни предишните разходи.

	Годишни разходи	Годишни разходи с доп. хоспитализации	Дисконтирани общи разходи	Life Years	Дисконтирано LY
Година 1	192 710,15 лв.	263 503,79 лв.	254 593,03 лв.	0.31	0.45
Година 2	193 218,79 лв.	259 980,68 лв.	242 694,75 лв.	0.41	1.21
Година 3	125 200,41 лв.	193 850,27 лв.	174 841,83 лв.	0.05	1.37
Общо	511 129,34 лв.	717 334,74 лв.	672 129,62 лв.	3.28	3.03

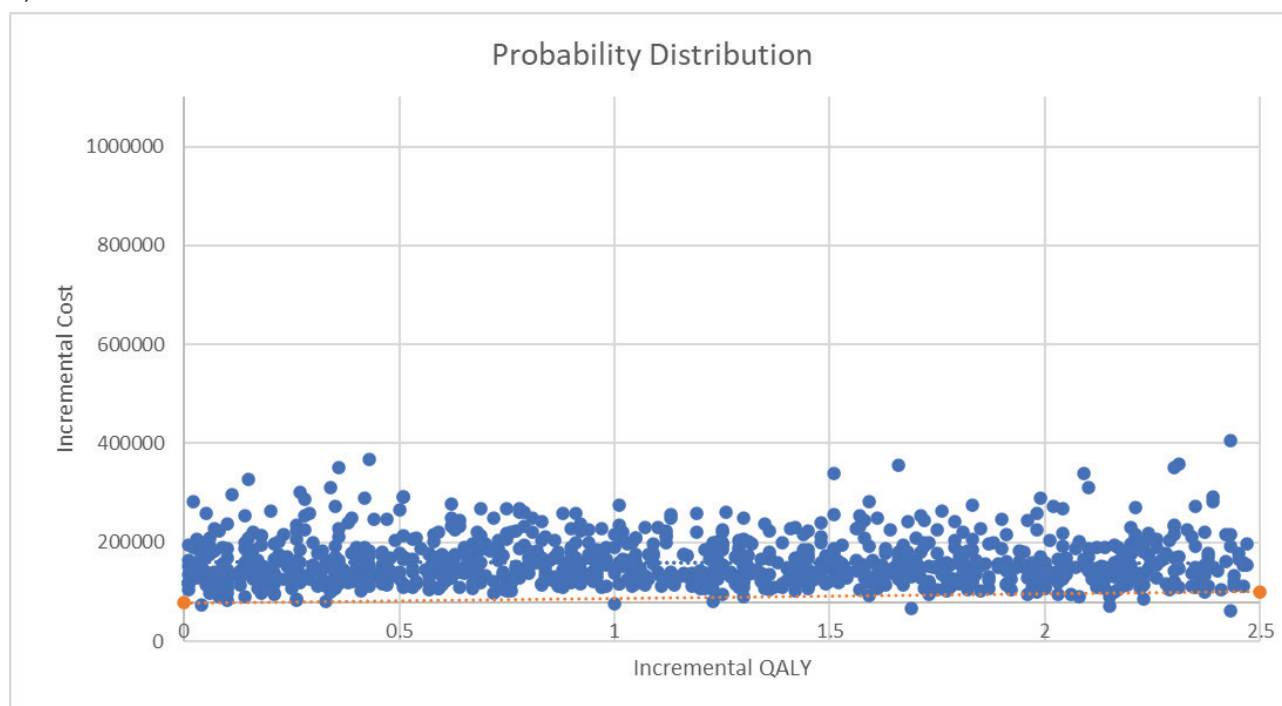
Таблица 5. Сумарна оценка на разходите и добавени години живот за период от 3 години

Резултатите показаха, че пациент, който бе лекуван с Ven/Aza ще има 2.5 години добавени към своя живот. При отчитане на дисконтирането на здравните резултати, годините добавен живот биват 2.3. Това води до много по-благоприятно съотношение разход резултат вариращо между 162 801,69 лв. и 208 662,82 лв. за всяка добавена година живот (Таблица 6).

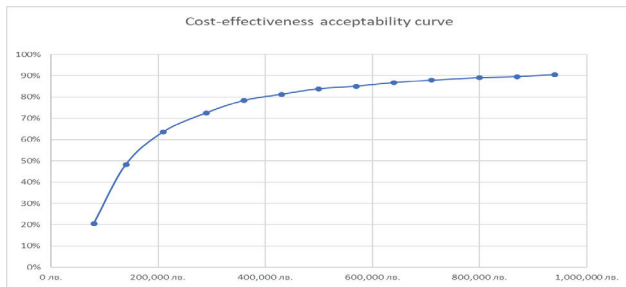
	Годишни разходи	Годишни разходи с доп. хоспитализации	Дисконтирани общи разходи	LYG	Дисконтирано LYG
Разлика	382 287,87 лв.	515 706.71 лв.	480 269,93 лв.	2.51	2.3
ICUR	162 801,69 лв..	205 444,23 лв.	208 661,82 лв..	-	-

Таблица 6. Разлика в разходи, LYG и инкрементално съотношение разход/резултат.

Поради подобрената преживяемост и 50% вероятност за преживяване до 3-тата година, вероятностният анализ на чувствителността демонстрираше 21% вероятност терапията да бъде рентабилна и стойностно ефективна по отношение добавените години живот при сегашния праг на рентабилност – 78 087 лв. (Фигура 4).



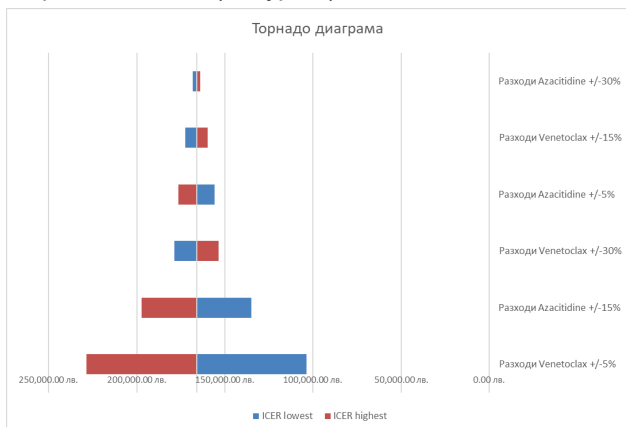
Фигура 4. Вероятностен анализ на чувствителността, свързан с измерител на резултат LYG.



Фигура 5. Крива на желанието за заплащане от НЗОК

Графичното изображение на желанието за заплащане показваше, че при праг от 140 000 лв., близо 50% ще бъде вероятността терапията да е стойностно-ефективна. При такъв диапазон на желание за заплащане, разходите оправдаваха лечението и на пациенти, които имат частичен отговор, или не е установен такъв (Фигура 5). Струва си да се отбележи, че дори при желание за заплащане от 910 000 лв. от страна на НЗОК, вероятността терапията да бъде стойностно ефективна бе 91%. Този резултат рефлектиреше върху високата индукционна смъртност. Данните от анализа сочеха, че при тези пациенти се изразходва значително количество здравен ресурс за постигане на минимални цели.

Детерминистичният анализ на чувствителността не показва значителна разлика в установеното от пробабилистичния. Съпоставени са подхода за изследване на двата анализа. Дори при спад на разходите с 30% за терапия и болничен престой с Venetoclax, инкременталното съотношение не беше под прага на рентабилност (Фигура 6).



Фигура 6. Детерминистичен анализ на чувствителност

ДИСКУСИЯ

Направен беше и анализ на хоспитализациите при двете групи пациенти, при които не установихме значителни статистически разлики, както в броя на хоспитализациите, така и в продължителността измерена в дни. Това до голяма степен се дължи на характерното приложение на медикаментите – нуждата от седем дневен престой за осъществяване на

терапия с Azacitidine. Лекарствата се прилагат ежемесечно, което изисква хоспитализация. Налагат се и допълнителни хоспитализации свързани с нежелани странични ефекти. Проучването Viale-A демонстрира сходен процент нежелани реакции между двете групи пациенти, като водещи са хематологичната токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия) и инфекциозните усложнения, от които най-висок процент е пневмонията¹⁶. Инфекциозните усложнения са по-изразени в групата с комбинирана терапия Venetoclax/Azacitidine. Хематологичната токсичност изисква субституция с биопродукти, което също налага хоспитализации. Профилът и страничните реакции на пациентите в нашето изследване бяха подобни, което обясняваше малко повече хоспитализационни дни в групата с Венетоклакс, но както отбелязахме тази разлика не бе статистически значима.

По отношение на фармакоикономическия аспект на приложената терапия, за да установим каква е социалната и икономическа тежест на иновативните терапии за лечение на ОМЛ в напреднала възраст, бе изготвен сравнителен анализ между двете кохорти пациенти. Методите, които бяха включени са разход-ефективност и разход-ползност. Това е така, защото анализът разход-ползност се фокусира специално върху качеството на здравните услуги. На практика резултатите от всяко лечение повлияват два основни компонента- количество и качество на живот. Нашето изследване се занимава и с двата компонента. Оскъдни са данните от научни публикации. За пациенти, които са неподходящи за интензивна терапия публикациите са още по-малко. В България, доколкото ни е известно няма осъществен такъв анализ за ОМЛ, което затруднява сравнителния подход. Допълнително, тези публикации са от различни държави, с различни икономики, заболяемост, индивидуален брутен вътрешен продукт на човек от населението и не на последно място с нееднакви здравни системи. Проведеният фармакоикономически анализ бе сравнителен между два терапевтични режима, отчитайки не само разходната част, но и ползите за пациента. Сравнителният анализ демонстриреше превъзходство на комбинацията Venetoclax/Azacitidine. Трябва да се отчете, че при входящата разходна част са взети предвид разходите за терапия на лекарствената комбинация; разходите за терапия тип сравнителна алтернатива /Azacitidine/; разходи за приложение на лекарствени терапии; разходи за лекарствени терапии при последващо лечение; разход за контрол на нежеланите събития; разходи за допълнителни медицински услуги/ амбулаторни процедури и диспансеризация/; разходи за палиативни грижи. Тези разходи се натрупват в значителна сума, което представлява сериозно натоварване на бюджета на платеща, в случая НЗОК. Предвид увеличаването на общата преживяемост, която се демонстрира при голяма

част от проучванията това допълнително носи икономически товар. С увеличаване на общата преживяемост се увеличава и броят на пациентите, които са подходящи за лекарствената комбинация. Особено е актуално това в страна като нашата, която е със застаряващо население и относително ограничени икономически ресурси.

Внимание предизвиква и фактът, че тенденцията за навлизане на нови молекули и таргетни терапии е налице както в САЩ, така и в Европа, включително в България. Това може да се окаже сериозно предизвикателство пред държавните бюджети за в бъдеще. Ето защо подобни фармакоикономически анализи са изключително важни и ще намират все по-голямо приложение. Нашият анализ демонстрира, че за пациенти, които преживяват повече от 2 години, стойността на терапията и болничните разходи се оправдава от постигнатите здравни резултати. Този благоприятен резултат се дължи на различни фактори на пациентите, като отново това се явява рентабилно за националната здравно-осигурителна каса. Поради тези причини е изключително важно навременното и правилно отдиференциране на пациентите респондери, тъй като в нашите анализи се демонстрира, че настоящите методи на класификация са недостатъчни, което се отразява върху бюджета на националния платец.

Макар ограничените фармако-икономически анализи в световната литература, проучване от Keith и сътрудници¹⁷, основаващо се на данни от VIALE-A демонстрира много сходни прагове на рентабилност като в нашия анализ. Стойността на допълнително платените разходи за LYG или QALY са \$74,141 за LYG и \$96,579 за QALY, респективно, като тези резултати се доближават до нашите данни. Интересно в случая е, че при пациенти, които имат преживяемост от 5 години и повече, в този модел се считат за „излекувани“. Продължителността на нашият модел бе 3 години, поради което може да се счита, че резултатите са леко завишени и има много ползи от лечението, които нашият модел не успява да обхване.

Проучването на рентабилността на лечението на възрастни пациенти с остра миелоидна левкемия потвърди, че комбинираната терапия с Venetoclax/Azacitidine ще бъде рентабилна, ако се намали индукционната смъртност и високата честота на нежелани лекарствени реакции, асоциирани с повече хоспитализации. От друга страна, хоспитализациите са основен разход генериращ фактор.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мартин Дончев, дм
Специализирана Болница за Активно Лечение на Хематологични Заболявания – гр. София
Бул. “Климент Охридски” 1
Тел.: 0877 676134
e-mail: martin.donchev@abv.bg

Corresponding address:

Martin Donchev, PhD, MD
Specialized Hospital for Active Treatment
of Hematology Diseases - Sofia
Kliment Ohridski Blvd 1A
Tel.: +359 877 676134
e-mail: martin.donchev@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Chen S, Cao Z, Prettner K, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):465-472. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7826
2. Forsythe A, Sandman K. What Does the Economic Burden of Acute Myeloid Leukemia Treatment Look Like for the Next Decade? An Analysis of Key Findings, Challenges and Recommendations. *J Blood Med.* 2021;12:245-255. Published 2021 May 5. doi:10.2147/JBM.S279736
3. Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, et al. Economic burden of elderly patients with acute myeloid leukemia treated in routine clinical care in the United States. *Leuk Res.* 2018;71:27-33. doi:10.1016/j.leukres.2018.06.010
4. Halpern AB, Culakova E, Walter RB, Lyman GH. Association of Risk Factors, Mortality, and Care Costs of Adults With Acute Myeloid Leukemia With Admission to the Intensive Care Unit. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):374-381. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4858
5. Vaughn JE, Buckley SA, Walter RB. Outpatient care of patients with acute myeloid leukemia: Benefits, barriers, and future considerations. *Leuk Res.* 2016;45:53-58. doi:10.1016/j.leukres.2016.03.011
6. Brunner AM, Huggar D, Copher R, et al. Economic burden during remission and after relapse among older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia without hematopoietic stem cell transplant: A retrospective study using the SEER-Medicare database. *Leuk Res.* 2023;132:107353. doi:10.1016/j.leukres.2023.107353
7. Huntington SF, Ingham MP, Okonkwo L, Singh A, Wang R, Ammann EM. Treatment patterns, economic burden, and overall survival in US Medicare Advantage beneficiaries newly diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) in 2015-2020. *Leuk Lymphoma.* 2022 May;63(5):1180-1190. doi:10.1080/10428194.2021.2012666.
8. Pandya BJ, Chen CC, Medeiros BC, et al. Economic and Clinical Burden of Acute Myeloid Leukemia Episodes of Care in the United States: A Retrospective Analysis of a Commercial Payer Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(7):849-859. doi:10.18553/jmcp.2020.19220
9. Marsà A, Ascanio M, Diaz-García J, Darbà J. Epidemiology, management, and economic impact of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in Spain at the hospital level: a claims database analysis. *J Med Econ.* 2020;23(12):1477-1484. doi:10.1080/13696998.2020.1840180
10. Leunis A, Blommestein HM, Huijgens PC, Blijlevens NMA, Jongen-Lavrencic M, Uyl-de Groot CA. The costs of initial treatment for patients with acute myeloid leukemia in the Netherlands. *Leuk Res.* 2013;37(3):245-250. doi:10.1016/j.leukres.2012.09.018
11. Herlund E, Redig J, Paulsson B, et al. Socioeconomic cost of AML in Sweden-A population-based study using multiple nation-wide registers. *ElHaem.* 2021;2(3):385-393. Published 2021 May 6. doi:10.1002/jha2.208
12. Alipour V, Rad S, Nargesi S, et al. The Economic Burden of Acute Myeloid Leukemia in Iran. *Iran J Public Health.* 2022;51(11):2599-2607. doi:10.18502/ijph.v51i11.11178
13. Ha H, Jeong Y, Lim JH, Suh YJ. Treatment Pattern, Financial Burden, and Outcomes in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia in Korea: A Nationwide Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2317. Published 2022 Feb 17. doi:10.3390/ijerph19042317
14. Lachaine J, Beauchemin C, Dodat F, et al. Evaluating the Economic Burden of Acute Myeloid Leukemia in Canada. *Acta Haematol.* 2025;148(1):8-21. doi:10.1159/000537725
15. Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):994-1002.
16. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024;99(4):615-624. doi:10.1002/ajh.27246
17. Keith W, Pratz, Xinglei Chai, Jipan Xie, Lei Yin, Xiaoyu Nie, Melissa Montez, Erica Iantuono, Lisa Downs, Esprit Ma; Cost Effectiveness Analysis of Venetoclax Plus Azacitidine Versus Azacitidine in Newly Diagnosed Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy from a United States Payer Perspective. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 112. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148338>

НЕ ВСЯКОГА НОРМАЛИЗИРАНЕТО НА ТРОМБОЦИТНИЯ БРОЙ ПРИ ТРОМБОЦИТЕМИЯ ЕСЕНЦИАЛИС ПРЕДПАЗВА ОТ КАРДИОЦЕРЕБРАЛНИ И ПЕРИФЕРНО -СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ. ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Г. Горанов^{1,3}, В. Горанова – Маринова^{2,3}

1 – Клиника по кардиология, Отделение по инвазивна кардиология;

2 – Клиника по клинична хематология ;

3 – катедра вътрешни болести;

МУ, УМБАЛ „Св Георги- ЕАД, Пловдив

NORMALIZATION OF PLATELET COUNT IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA DOES NOT ALWAYS PROTECT AGAINST CARDIOCEREBRAL AND PERIPHERAL VASCULAR COMPLICATIONS. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

G. Goranov^{1,3}, V. Goranova – Marinova^{2,3}

1 – Clinic of Cardiology, Department of Interventional Cardiology, University Hospital “St. Georgi - Plovdiv,

2 – Clinic of Clinical Hematology; University Hospital “St. Georgi”, Plovdiv,

3 – First Department of Internal Medicine; Medical University -Plovdiv

Резюме. JAK2V617F мутацията кодира три фенотипно различни миелопролиферативни неоплазии – полицитемия вера (PV), тромбocyтeмия есенциалис (TE) и първична остеомиелофиброза (ОМФ). Съвременните литературни данни представят JAK2V617F мутацията като един от най-значимите рискови фактори за сърдечно-, мозъчно и периферно съдови атеросклеротични заболявания. Патогенетичното значение на JAK2V617F е във възникването на един специфичен самоподдържащ се провъзпалителен *circulus vitiosus* от фенотипно променени клетъчни линии и прокоагулантно активиран съдов ендотел. Ние представяме пациент от женски пол с исхемичен мозъчен инсулт в дебюта на неразпознатата TE, при която в рамките само на 20 месеца се развива последователно нов инсулт, 85% стеноза на лява интракраниална артерия (LICA), „ин стент“ рестеноза, високо степенна 70% стеноза на tr. Coeliacus, необходимост от стентирание, прогресиращи атеросклеротични промени на коронарните и феморални артерии, оклузия на централна ретинална артерия. В литературен преглед представяме актуалните данни от експерименталните разработки и клинични проучвания за причинно - следствената връзка между JAK2V617F мутацията, тромбocyтeмoрагичните инциденти, атерогенезата и нейната клинична манифестация при МПН.

Ключови думи: JAK2 мутация, тромбocyтeмия есенциалис (TE), сърдечно съдов риск, тромбocyтeмoрагични инциденти, атерогенеза, сърдечно-съдови заболявания, мозъчно- съдови заболявания, мозъчна и периферна ангиопластика.

Abstract. The JAK2V617F mutation encodes three phenotypically distinct myeloproliferative neoplasms – polycythemia vera (PV), thrombocythemia essentialis (TE) and primary osteomyelofibrosis (PMF). Current literature present the JAK2V617F mutation as one of the most significant risk factors for cardiovascular, cerebral and peripheral vascular atherosclerotic diseases. The pathogenetic significance of JAK2V617F is in the emergence of a specific self-sustaining pro-inflammatory *circulus vitiosus* from phenotypically altered cell lines and procoagulant-activated vascular endothelium. We present a female patient with ischemic stroke at the onset of unrecognized TE, in whom within only 20 months sequentially developed: a new stroke, 85% stenosis of the left intracranial artery (LICA), „in stent“ restenosis, high-grade 70% stenosis of tr. Coeliacus, need for stenting, progressive atherosclerotic changes of the coronary and femoral arteries, occlusion of the central retinal artery. In a literature review, we present current data from experimental studies and clinical studies on the causal relationship between the JAK2V617F mutation, thrombocythemic events, atherogenesis and its clinical manifestation in MPN.

Key words: JAK2 mutation, thrombocythemia essentialis (TE), atherogenesis, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, cerebral and peripheral angioplasty

ВЪВЕДЕНИЕ

Драйвърната соматична мутация в гена Janus kinase 2 (JAK2) кодира в около 60% от случаите тромбоцитемия есенциалис (ТЕ). Мутацията JAK2V617F осигурява на миелоидните прекурсорни клетки пролиферативно предимство при изключена апоптоза. Поради големия брой тромбопоетинови рецептори върху мегакариоцитните прекурсори, малки количества JAK2V617F мутагенен товар са достатъчни, за да провокират неконтролируема мегакариоцитна пролиферация с изявата ТЕ фенотип. JAK2 е мощен сигнален трансдюсер, който не само активира STAT-пътя, регулиращ производството на провъзпалителни цитокини, но JAK2V617F мутацията се оказва основния играч в опасна хемато-кардиологична ос. В последното десетилетие поредица експериментални и клинични проучвания доведоха до значим теоретичен пробив върху патогенетичните механизми и ключовото значение на JAK2V617F мутацията за атеросклеротичните сърдечно/мозъчни и периферно-съдови заболявания. В съвременето JAK2 медираната клонална хемопоеза е общо призната за новият промотор на атерогенезата, напълно съизмерим по значение с класическите Фрамингански рискови фактори ^{1,2}.

Ние представяме случай на пациент от женски пол с исхемичен мозъчен инсулт в дебюта на неразпознатата ТЕ, при която в рамките само на 20 месеца се развива последователно нов инсулт, 85% стеноза на лява интракраниална артерия (LICA), „ин стент“ рестеноза, висостепенна 70% стеноза на tr. Coeliacus, със стентирание, атеросклеротични промени на коронарните и феморални артерии, оклузия на централна ретинална артерия. В обсъждането дискутираме актуалните данни от експерименталните разработки и клинични проучвания за причинно - следствената връзка между JAK2V617F, тромбохеморагичните инциденти, атерогенезата и нейната клинична манифестация при JAK2V617F (+) МПН.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ

Общи данни: жена на 66 г, административен служител. Рискови фактори: пушач, перманентно FA (лечение с антиагреганти). Придружаващи заболявания: хипофункция на щитовидна жлеза. Прекаран Covid-19 януари 2022г

02.2022г Кардиологично отделение: Задух, сърцебиене, отпадналост Високочестотна FA (123/мин) ЕхоКГ : лекостепенна Ао стеноза и регургитация. ЛП ФИ 60% Нв -146 g/l, WBC- 11,3.10⁹/l, **PLT-545. 10⁹/l (?)** Няма спленомегалия

04.2022г Неврологична клиника: „ от 1 месец слабост и изтръпване на дясна ръка, изкривяване на устните в дясно, затруднен говор“**КТ ангиография:** исхемични лезии в басейна на лява средна церебрална артерия“**ДСГ** – „гладка хипоехогенна плака на голямо протежение в началния сегмент на лява вътрешна каротидна артерия с **85% стеноза**“ Дг: Стар исхемичен мозъчен инсулт в басейна на лява средна мозъчна артерия; Централна лезия на VII и XII КН в дясно. Централна десностранна горна монопареза. Частична моторна афазия. Нв 164 g/l WBC 12,1.10⁹/l, **PLT-1021. 10⁹/l (?)** Препоръка за консултация с хематолог по район.

04.2022г Молекулярно-генетичен анализ (СБАЛХЗ): -хетерозиготно носителство на JAK2V617F мутация : JAK2V617F RFLP (+) пол ; JAK2V617 F Алел специфичен (+) пол.)

Трепанобиопсия: отказ от пациент и близки Няма спленомегалия.

Старт на лечение: Hydroxycarbamide при **PLT-981. 10⁹/l**

05.2022г Клиника по инвазивна кардиология и ангиология: Картидография – 85% стеноза на лява вътрешна каротидна артерия; **CAS** (стентирание) на LICA - добър ангиографски ефект

ДСГ –атеросклеротични промени по цялото протежение на лявата феморална артерия. Нв 164 g/l WBC- 15,1.10⁹/l, (неутрофилия) **PLT-544. 10⁹/l** Няма спленомегалия. **Тест за тромбофилия** – отрицателен Hydroxycarbamide + двойна антикоагулантна терапия

07.2022г Клиника по инвазивна кардиология: Картидография : данни за значима до 70% „in stent“ рестеноза на LICA. Нова реваскуларизация на LICA.

ДСГ: Прогресия на атеросклеротичните промени на феморалните артерии. ХАНК Нв 138 g/l WBC-11,83.10⁹/l, (неутрофилия)**PLT-441. 10⁹/l** Няма спленомегалия

01.2024г Клиника по ангиология: ДСГ – значима стеноза до 70% на tr. coeliacus. Стентирание (Herculink) – с добър ефект. **Хемостазиологична лаборатория:** висока остатъчна агрегация на тромбоцитите - ADP test 132 U (15-45). Резистентност към Клопидогрел ? Нв 122 g/l WBC-11,22.10⁹/l, **PLT-334. 10⁹/l** Продължава лечение с Hydroxycarbamide с периодичен контрол.

07.2024г Неврологично отделение Постъпва по спешност със „силно главоболие, отпадналост, нарушено равновесие, засилена сензомоторна афазия, нарушено зрение“ **КАТ на главен мозък:** исхемични промени в басейна на лява средна церебрална артерия с различна давност, **суспекция за нов инцидент.** Разширени отдели на ляв страничен вентрикул; Васкуларна енцефалопатия. Корова атрофия. **Офталмоскопия:** оклузия на a. centralis oc sin.

06.2025г Моментно състояние: нормална ПМК - Нв 122 g/l WBC-5,3.10⁹/l, **PLT-182. 10⁹/l** (x 1 табл дневно Hydroxycarbamide), без спленомегалия. Общо състояние: десностранна монопареза, моторна афазия, лявостранна амавроза, труден контакт, предвижване с помощни средства, необходимост от придружител. Провежда лечение с Флунаризин, Нексетин, Еликвис, Клопидогел, Еутирокс, Хидреа. Периодичен хематологичен и кардиологичен контрол.

ОБСЪЖДАНЕ

Най-честият и подробно проучван от десетилетия е тромбохеморагичния синдром при JAK2V617F (+) МПН³. По литературни данни неговата честота е от 9% до 84% при поставяне на диагнозата и от 7% до 32% при дългосрочно проследяване. Тромботични инциденти се диагностицират във всички етапи на МПН, както като дебютиращ симптом и повод за поставяне на диагнозата, така и в дългогодишната еволюция. Има известна фенотипна разлика между отделните нозологични единици при JAK2V617F (+) МПН. Артериалният тромботичен риск е 2-кратно повишен при ТЕ, а венозните тромбози са по-чести при PV. При PV се засягат по-големите съдове, докато при ET се ангажира и микроциркулацията. Пациентите с по-високо алелно натоварване са по-склонни към артериална, а не към венозна тромбоза. неуточнен въпрос - липсват и досега категорични данни за безопасното ниво тромбоцитите. Екстремно високата тромбоцитоза (над $1200 \cdot 10^9 / L$) е свързана по-често с хеморагични изяви, а не с тромботични събития^{3,4,5}.

Значението на JAK2V617F мутацията за тромботични инциденти при МПН е потвърдено в редица проучвания. В 2 скоростни съобщения (2024г) на Loscocco GG⁶ и кол и Gangat N⁷ и кол с по 1000 случая всяко за период на проследяване от 43 г до 56 г се посочват сборно следните РФ за тромботични инциденти: за *преживяемост без артериална тромбоза* - възраст ≥ 60 г (HR 2,0; $p < 0,001$), мъжки пол (HR 1.6), анамнеза за артериална тромбоза (HR 1.7), хипертония (HR 1.7) и JAK2 мутация (HR 1,3; $p = 0,02$); за *преживяемост без венозна тромбоза* – мъжки пол (HR 1.8), анамнеза за венозна тромбоза (HR 3.0) и JAK2 мутация (HR 1,9; $p = 0,03$). Честотата на хеморагичните инциденти спрямо тромботичните при МПН е по-ниска: в мета анализа на Rungjirajitranon T. и кол - 6,2% , а в друго проучване при 308 пациенти с ТЕ и кол е 12,9% , като при 3,9% те са дебютен симптом^{8,9}. За големината на алелния товар и риска от тромбохеморагични усложнения има, макар и редки, противоположни мнения. Tosoni L и кол . установяват значима корелация между между IPSET-t при ТЕ и риска от кръвоизливи: кумулативната честота на 10-та г за хеморагии е била съответно 3,2% за пациенти с нисък риск, 2,9% за пациенти със среден риск и 9,8% за пациенти с висок риск ($p=0,002$), но без зависимост от алелния товар и пола⁹. В българско проучване при 37 пациенти остеомиелофиброза не се доказва достоверна корелация между JAK2V617F мутацията и тромботичните инциденти¹⁰.

Откриването на JAK2V617F мутацията обогати теоретичните познанията и даде нова научна обосновка и интерпретация на основните клинични синдроми при МПН.. Доказаха се разнообразни фенотипни промени в клонингите от кръвни и ендотелните клетки, които предизвикват количествени и качествени

промени със специфично и много характерно трансформиране в провъзпалителен и прокоагулантен статус³.

JAK2V617F мутация, активация на кръвните и ендотелни клетки (сборни данни)^{3,11-16}

- **Активиране на тромбоцитната популация:** повишение в серума на: TNF- α , IL-6, P-селектин (улеснява образуването на тромбоцитно гранулоцитни кълъстери), β -тромбоглобулин, тромбоцитен фактор 4, повишено генериране на тромбин върху повърхността им.
- **Активиране на неутрофилите:** повишена секреция на протеолитични ензими (еластаза, кателпин G, миелопероксидаза), CD11b; засилена NETosis – „скелето на тромбозата“ повишена активация на β -1 и β -2 левкоцитни интегрини (засилват връзката с ендотела).
- **Активиране на еритроцитите:** повишената активност на г-6-фд и ацетилхолинестеразата, повишените нива на глутатиона и малониевия диалдехид \rightarrow повишена твърдост и намалена пластичност; повишено фосфорилиране на Lu/VCAM-медираната адхезия към субендотелния ламинин; повишен хематокрит с влошена реология.
- **Активиране на ендотелните клетки:** имат клонални белези (!), увеличена маса, повишено ниво на ф.von Willebrand, тромбомодулин, селектини; повишени NETosis, апоптоза, привличане на тромбоцити; нарушена ендотелна бариера, повърхностни ерозии \rightarrow прокоагулантен статус
- **Активиране на плазмената фаза на коагулацията:** повишени тромбин - антитромбинов комплекс, протромбинов фрагмент 1 + 2, d -димери, мултимерите на ф.von Willebrand, тромбомодулин, прокоагулантни мембранни фрагменти от всички активирани кръвни клетки, намалени протеин-С и протеин-S; активирана ос PARs (протеазо-активирани рецептори)/TGF- β \rightarrow генериране на тромбин _

Целият този процес на JAK2V617F медирана активация на клоналните кръвни и ендотелни клетки и небалансираното генериране на тромбин свързва в самоподдържащ се circulus vitiosus коагулацията, възпалението и фиброзната прогресия. Това е най-характерния феномен при JAK2V617F (+) МПН, сполучливо наречен от Lucchesi A „циркулираща ранева повърхност“.¹⁷ JAK2V617F мутацията било в контекста на „клонална хемопоеза с неопределено значение“ или във фенотипно проявена нозологична единица има още по-важно патогенетично значение за атерогенезата и нейната клинична манифестация.

Експериментални модели:

- след JAK2 трансгенни трансплантации на костен мозък в облъчени мишки се установява повишено ниво на възпалителните цитокини IL-1 β , IL-6, TNF- α и CC хемокинов лиганд 2, по-голям размер на инфаркта, по-голяма сърдечна дисфункция, de novo сърдечна хипертрофия, ускорена атерогенеза с по-големи плаки с увеличени некротични ядра;
- Jak2 -мутиралите макрофаги имат дефектна ефероцитоза (поглъщане на мъртви клетки), повишена еритрофагоцитоза (стимулира се локалният оксидативен стрес) и липиден ефлукс (възпрепятства се изтичането на холестерола - т.нар пенести клетки)^{18,19}

Данни от клинични проучвания:

- церебрални артериални събития 55–56%, коронарни 22–31%, периферно-съдови 13–22%²⁴;
- до 33% повишената честота на рецидивите, висок риск от ин стент тромбози, рестенози, кръвене след инвазивните кардио-церебрална ангиопластика.^{25,26}
- 75% от пациентите с JAK2V617F (+) имат поне 1 сериозно нежелано сърдечно съдово събитие (MACE), а 30% реализират друго MACE след понесен ОКС;
- риск от ССЗ - HR 3,84²¹ смъртността от ССЗ за РВи ЕТ е изключително висока - 26,1% и 25,0% предимно при по-млади пациенти^{22,23} ;

При пациентите с JAK2V617F(+) МПН във възрастта над 60 г. наличието на класическите Фрамингански РФ е по-често правило, което поставя въпроса за взаимодействието им с алелния товар и описаното по-горе значение на JAK2V617F мутацията за ССЗ. Добре известно е, че почти целият спектър от РФ и самата атерогенеза са с възпалителна компонента. Дори само наднорменото тегло, хипер- и дислипидемията са провъзпалителни състояния характерни за затлъстяването и метаболитния синдром. От друга страна е установено, че тютюнопушенето, хронични възпалителни и автоимунни заболявания, HIV-инфекция, предишна химио и лъчетерапия, нездравословен хранителен режим, промени в микробиома, фамилната предиспозиция стимулират изявата на клонална хемопоеза.¹ Съвременните схващания представят класическите РФ и соматични мутации като напълно възможни самостоятелни механизми за атерогенезата, а тяхното съчетание в един пациент е класически самостимулиращ се възпалителен процес от конвенционални рискови фактори, експанзията от мутиралаи кръвни клетки и активиран съдов ендотел.

Ние представяме случай , който на пръв поглед изглежда почти стандартен за пациенти с ТЕ и вписващ се в цитираните по-горе литературни данни : погрешно преценена тромбоцитоза като реактивна, закъсняване с правилната диагноза, ИМИ в дебюта или по-точно повод за диагностициране на подлежащото хематологично заболяване. Въпреки мощната

двойна противосъсирваща терапия и нормализирането на тромбоцитния брой се реализират поредица от значими стенози на церебрални и периферни артерии с необходимост от стентирание, нов ИМИ, „ин стент рестеноза“, атеросклеротична прогресия на коронарни и тибиялни артерии. Тази драматична клинична еволюция на ТЕ за период по-малък от 2 г на практика инвалидизира пациентката и я превърна в контингент на кардиологични и неврологични болнични заведения с многократни хоспитализации. Това ни мотивира да опишем случая и потърсим причината за прогресиращата атеросклероза на фона на съвременните познания за патогенетично значение на JAK2V617 мутацията. Видно е, че нормализирането на тромбоцитния брой понижи риска от тромботични инциденти, но невъзможността за тотална ерадикация на клоналната популация не ограничи атеросклеротичната прогресия, респективно сърдечно/мозъчните и съдови събития. Интересно е, че левкоцитният брой (по-значим предиктор за сърдечно-съдов риск и смъртност от тромбоцитите), се нормализира едва в последните месеци на 2025 г. Примамлива е и дискутираната в литературата връзката между Covid-19, кардиоцеребралните атеросклеротични заболявания и клоналната хемопоеза, както е при нашия случай (януари 2022). На фона на провъзпалителния терен индуциран от JAK2V617F мутацията или от разнообразните други мутации, характерни за клоналната хемопоеза, „цитокинната буря“ при Covid-19 допълнително влошава клиничната картина при пациенти с класическите РФ. Може би тук се крие и отговорът за високата смъртност при пациенти с сърдечно-съдови и мозъчни заболявания след Covid-19 инфекция. Представеният случай показва как едно хематологично заболяване остава на заден план, поради доминиращите кардио-церебрални инциденти. Въпреки бързото понижение и поддържане на нормален тромбоцитен брой, пациентка е класически пример на прогресиращи атеросклеротични усложнения, патогенетично свързани с JAK2V617F мутация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

JAK2V617F мутацията обедини 2 групи коренно различни заболявания - сърдечно съдовите и МПН чрез самоподдържащ се провъзпалителен порочен кръг от фенотипно променени клетъчни линии и прокоагулантно активиран съдов ендотел. На фона на дългогодишната клинична еволюция при ТЕ с нисък трансформационен риск от 3-5% в остра миелоплевкемия или вторична остеомиелофиброза , prognosis quo ad vitam е ограничена при 25% от пациентите със смъртност от ССЗ. Съвременните литературни данни представят JAK2V617F мутацията като най-значимия РФ и промотор не само за тромбохеморагичните инциденти, но и за кардиоцеребралните атеросклеротични усложнения при всички МПН.

Ограничения: поради отказ от страна на пациентка и нейните близки не бе направена трепанобиопсия за изключване на JAK2 OMФ. Не е изследван алелния товар в динамика. В обзора се разглежда, обаче патотегеничното значение на JAK2V617F мутацията, независимо от фенотипно проявената патология.

Болнична документация: използвани са данни от хоспитализациите на пациентката от Вътрешно и неврологично отделение-МБАЛ Пещера, Неврологично отделение на Многопрофилна транспортна болница – Пловдив, Медицински център 1 - Пловдив, Многопрофилна болница за активно лечение по неврология „Св Наум“- София, ACIBADEM CITYCLINIC - клиника по инвазивна кардиология, клиника по ангиология, -София. Специализираните изследвания са извършени в СБАЛХЗ - София, Национална кардиологична болница - София, Лаборатория Геника - Пловдив.

Авторският екип е насочил пациентката за МГА, поставил диагнозата, стартирал циторедуктивното лечение и осъществява кардиологичните и хематологичните контролни изследвания и проследяване.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Георги Горанов, дм , главен асистент;
Отделение по инвазивна кардиология, УМБАЛ „Св Георги“, Пловдив
E-mail: georgigoranov@yahoo.com

Corresponding address:

Dr. Georgi Goranov, MD
Interventional Cardiology Unit
University Hospital „Sv. Georgi“ - Plovdiv
e-mail: georgigoranov@yahoo.com

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Anna Stein, Klaus Metzeler, Anne Sophie Kubasch, Karl-Philipp Rommel, Steffen Desch, Petra Buettner, Maciej Rosolowski, Michael Cross, Uwe Platzbecker Holger Thiele Clonal hematopoiesis and cardiovascular disease: deciphering interconnections Invited Review Basic Research in Cardiology Published: 10 November 2022 Volume 117, article number 55, (2022)
2. Orly Leiva, Gabriela Hobbs, Katya Ravid, Peter Libby, Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms JACC Cardio Oncol. юни 2022 г.; 4 (2): 166–182. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.002
3. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood. 2013;122:2176–2184. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154
4. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. Blood Cancer J. 2017;7:662. doi: 10.1038/s41408-017-0035-6.
5. Guglielmelli P, Loscocco G.G., Mannarelli C, et al. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. Blood Cancer J. 2021;11:199. doi: 10.1038/s41408-021-00581-6
6. Loscocco GG, Gesullo F, Capecci G, Atanasio A, Maccari C, Mannelli F, Vannucchi AM, Guglielmelli P. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience. Blood Cancer J. 2024 Jan 18;14(1):10. doi: 10.1038/s41408-023-00968-7.PMID: 38238287
7. Gangat N, Karrar O, Al-Kali A, Begna KH, Elliott MA, Wolanskyj-Spinner AP, Pardanani A, Hanson CA, Ketterling RP, Tefferi A One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience. Blood Cancer J. 2024 Jan 18;14(1):11. doi: 10.1038/s41408-023-00972-x.PMID: 38238303

8. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. BMC Cancer. 2019;19:184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9
9. Tosoni L, Liberi M, Morelli G, Zannier ME, Lazzarotto D, Fili C, Simeone E, Battaglia G, Callegari C, Fanin M, Damiani D, Fanin R, Tiribelli M Correlation between IPSET-t risk at diagnosis and subsequent hemorrhage in patients with essential thrombocythemia; a single institution experience. Ann Hematol. 2024 Feb;103(2):443-448. doi: 10.1007/s00277-023-05578-8. Epub 2023 Dec 11.PMID: 38072850
10. Nikolova D, A. Radinov. Thrombotic incidents in patients with myelofibrosis suggest to be independent of JAK 2 V617F mutational status. Folia Medica (Plovdiv), бр. 4 за 2022 г. Abstract
11. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:571–581. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.571
12. E Arellano-Rodrigo, A Alvarez-Larrán, JC Reverter, N Villamor, D Colomer, F Cervantes Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status Haematologica, 91 (2) (2006), pp. 169-175
13. A Tefferi, W Vainchenker Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies J Clin Oncol, 29 (5) (2011), pp. 573-582
14. Dąbrowski, Z.; Dybowski, A.J.; Marchewka, A.; Teległów, A.; Skotnicki, A.; Zdurczyk, A.; Aleksander, P.; Filar-Mierzwa, K. Elongation index of erythrocytes, study of activity of chosen erythrocyte enzymes, and the levels of glutathione, malonyldialdehyde in polycythemia vera (PV). Clin. Hemorheol. Microcirc. 2011, 47, 169–176
15. Guy A, Garcia G, Gourdou-Latyszenok V, Wolff-Trombini L, Jossierand L, Kimmerlin Q, Favre S, Kilani B, Marty C, Boulaftali Y, Labrousche-Colomer S, Mansier O, James C. Platelets and neutrophils cooperate to induce increased neutrophil extracellular trap formation in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms. J Thromb Haemost. 2024 Jan;22(1):172-187. doi: 10.1016/j.jth.2023.08.028. Epub 2023 Sep 9.PMID: 37678548
16. M Marchetti, A Falanga Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders Pathophysiol Haemost Thromb, 36 (3-4) (2008), pp. 148-159
17. Lucchesi, A.; Napolitano, R.; Bochicchio, M.T.; Giordano, G.; Napolitano, M. Platelets Contribution to Thrombin Generation in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: The “Circulating Wound” Model. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 11343
18. Soichi Sano, Ying Wang Yoshimitsu Yura , Miho Sano , Kosei Oshima , Yue Yang , Yasufumi Katanasaka , Kyung-Duk Min , Shinobu Matsuura , Katya Ravid, Golam Mohi , Kenneth Walsh. JAK2 V617F -Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Pathological Remodeling in Murine Heart Failure JACC Basic Transl Sci . 2019 Sep 18;4(6):684-697. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.013. eCollection 2019 Oct.
19. Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice. Circ Res. 2018;123:e35–e47. doi: 10.1161/circresaha.118.313283
20. Anžič Drofenik, A.; Vrtovec, M.; Božič Mijovski, M.; Sever, M.; Preložnik Zupan, I.; Kejžar, N.; Blinc, A. Progression of coronary calcium burden and carotid stiffness in patients with essential thrombocythemia associated with JAK2 V617F mutation. Atherosclerosis 2020, 296, 25–31
21. Leiva O, Jenkins A, Rosovsky RP, Leaf RK, Goodarzi K, Hobbs G. Risk Factors for Death or Cardiovascular Events after Acute Coronary Syndrome in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. Hematol Rep. 2023;15:398-404
22. Smith CJ, Thomas JW, Ruan G, et al. A population-based study of outcomes in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the United States from 2001 to 2015: Comparison with data from a Mayo Clinic single institutional series. Am J Hematol. 2021;96:0–8. doi: 10.1002/ajh.26377. 10
23. Graça M, Dores, Rochelle E, Curtis, Martha S, Linet, Lindsay M, Morton Cause-specific mortality following polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the US population, 2001–2017 Hematology, 2021 V96, Issue12 Pages E451-E454 https://doi.org/10.1002/ajh.26362
24. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117:5857–5859. doi: 10.1182/blood-2011-02-339002.
25. Benedek IJ, Lázár E, Sándor-Kéri J, Biró S, Jakab S. Acute Coronary Syndromes in Patients with Hematological Disorders. J Cardiovascul Emergencies. 2016;2:159-168. J.
26. Zheng Y, Xu T, Chen L, Lin S, Chen S. Percutaneous coronary intervention in patients with essential thrombocythemia: case reports and literature review. Platelets. 2020;31:815-819

ДИФУЗЕН В-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ж. Янева¹, М. Сидерова¹, К. Христов¹, Д. Малинова², С. Димитрова¹, И. Мичева¹

1 – Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински университет – Варна

2 – Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Медицински университет – Варна

DIFFUSE LARGE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA OF THE THYROID – A CASE REPORT

Zh. Yaneva¹, M. Siderova¹, K. Hristozov¹, D. Malinova², S. Dimitrova¹, I. Micheva¹

1 – Second Department of Internal Diseases, Medical University of Varna

2 – Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, and Deontology, Medical University of Varna

Резюме.

Въведение: Първичният тиреоиден лимфом (ПТЛ) е рядка патология, характеризираща се с поява на бързо нарастваща маса в цервикалната област и компресивна симптоматика. Основен рисков фактор за развитието му е наличието на хроничен лимфоцитарен тиреоидит.

Клиничен случай: Представяме случай на 53-годишна жена с оплаквания от бързо нарастваща формация в шийната област с последваща дисфагия, промяна в гласа и прогресиращ задух, без известна анамнеза за тиреоидна патология. Хормоналните изследвания отчитат субклиничен хипотиреоидизъм с повишени титри на anti-TG антитела на фона на потиснат тиреоглобулин. Ехографски и скенеграфски се наблюдава голяма туморна формация изцяло заемаща щитовидната жлеза, с компресия на магистрални цервикални съдове и трахея, без сигнификантна шийна лимфаденопатия. След осъществени консулти с оториноларинголог и гръден хирург пациентката е преценена като инопериабилна. С тънкоиглена аспирационна биопсия се установява малигнен цитологичен материал, който не може да бъде отдиференциран като анапластичен карцином или лимфопрлиферативен процес. Дебелоиглена биопсия и последващо имунохистохимично изследване потвърждават дифузен В-едроклетъчен лимфом. След стадиране на заболяването е започнато лечение по протокол R-CHOP. Проведени са шест цикъла по съответния протокол с наблюдаван отличен терапевтичен отговор.

Дискусия: Описаният случай илюстрира предизвикателствата пред диагностика на ПТЛ. Подозрението за авансирал тиреоиден карцином първоначално определя пациентката като неподлежаща на хирургична интервенция. По-задълбочени изследвания доказват наличието на ПТЛ, което дава възможност за стартиране на имунохимоотерапия и коренно променя прогнозата за пациентката.

Заключение: Прецизната диагностика е от изключително значение, т.к. лечението на ПТЛ съществено се различава от това на други тиреоидни неоплазми.

Ключови думи: първичен дифузен В-едроклетъчен Неходжкинов лимфом, тиреоидна жлеза, диагностика, лечение

Abstract

Introduction: Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare pathology, characterized by the appearance of a rapidly growing mass in the cervical region and compressive symptoms. The main risk factor for its development is the presence of autoimmune thyroiditis.

Case presentation: We present a case of a 53-year-old woman with complaints of a gradually growing mass in the cervical region with subsequent dysphagia, voice change and progressive shortness of breath, with no history of established thyroid pathology. Hormonal tests reported subclinical hypothyroidism with elevated anti-TG antibody titers on the background of suppressed thyroglobulin. Ultrasound and computed tomography showed a large tumor formation occupying the entire thyroid gland, with compression of the main cervical vessels and trachea, without significant cervical lymphadenopathy. After consultations with an otolaryngologist and a thoracic surgeon, the patient was assessed as inoperable. Fine-needle aspiration biopsy reveals malignant cytological material that cannot be differentiated as anaplastic carcinoma or lymphoproliferative process. Core needle biopsy and

subsequent immunohistochemical examination confirmed diffuse large B-cell lymphoma. After staging the disease treatment was initiated according to the R-CHOP protocol. Six cycles were performed according to the respective protocol with an excellent therapeutic response observed.

Discussion: The described case illustrates the challenges of diagnosing PTL. The suspicion of advanced thyroid carcinoma initially defined the patient as not amenable to surgical intervention. More in-depth studies proved the presence of PTL, which allowed the initiation of immunochemotherapy and radically changed the patient's prognosis.

Conclusion: Precise diagnosis is of utmost importance, as the treatment of PTL differs significantly from that of other thyroid neoplasms.

Key words: Primary Thyroid Diffuse Large B-Cell Lymphoma, diagnosis, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Лимфомът на щитовидната жлеза може да бъде първично или вторично заболяване в зависимост от произхода си (1, 2). Първичният тиреоиден лимфом възниква в щитовидната жлеза и вторично може да ангажира отдалечени лимфни възли или други органи, докато вторичният произлиза от друг орган или лимфни възли и впоследствие засяга щитовидната жлеза (2). Първичният тиреоиден лимфом е рядка патология, предствалваща 1–5% от злокачествените заболявания на щитовидната жлеза (3) и 1-2% от екстранодалните лимфоми (2). Заболяването е хетерогенно, включващо широк спектър от хистологични подтипове на злокачествен лимфом (4) като най-често срещани са дифузният В-едроклетъчен лимфом и MALT лимфома (5, 6). Характерна е появата на бързо нарастваща маса в цервикалната област с или без шийна лимфаденопатия и изява на компресивна симптоматика (1, 7). Възможно е наличие на съпътстващи В-симптоми като загуба на тегло, фебрилитет и нощно изпотяване (1).

Основен рисков фактор за развитието на ПТЛ е наличието на аутоимунен тиреоидит на Хашимото (3), който се наблюдава в около 80% от случаите (8, 9). Наличието на хроничен лимфоцитарен тиреоидит увеличава до 60-80 пъти риска от поява на ПТЛ спрямо общата популация (3, 10), макар едва 0.5% от тези пациенти да развият лимфом (6). Предвид връзката с тиреоидита на Хашимото, ПТЛ засяга по-често женския пол като обикновено се проявява през шестото или седмото десетилетие от живота (4, 11).

В диагностичен план тънкоиглената аспирационна биопсия често се оказва незадоволителна за отдиференцирането на тиреоидния лимфом, а диагнозата се уповава на хистологична верификация и имунохистохимично изследване (7). Лечението му зависи от хистологичния вариант и стадия на заболяването като включва химиотерапия и/или лъчетерапия, а в определени случаи е възможна хирургична интервенция с цел декомпресия и освобождаване на дихателните пътища (1).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на жена на 53-годишна възраст, хоспитализирана по спешност в Клиника по ендокринология с оплаквания от постепенно нарастваща в рамките на 15-20 дни формация в шийната област с последваща дисфагия, промяна в гласа и прогресираща задух, без съпътстващи В-симптоми. При пациентката липсва анамнеза за тиреоидна патология, придружаващи заболявания или прием на медикаменти. Съобщава за фамилна анамнеза за майка и баба с тиреоидно заболяване.

От физикалния преглед се установи увеличена III степен щитовидна жлеза, с подчертано плътна консистенция, неболезнена при палпация. Наблюдава се предимно инспираторен стридор, както и отслабено везикуларно дишане двустранно.

Хормоналните изследвания отчетоха субклиничен хипотиреоидизъм с повишени титри на anti-TG антитела на фона на потиснати нива на тиреоглобулин (Таблица 1).

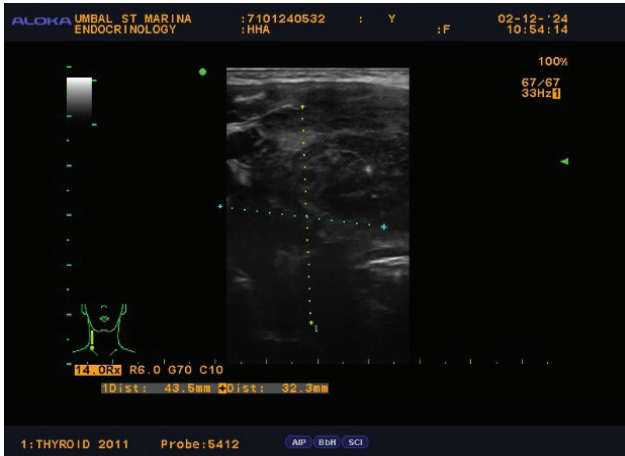
	Референтни стойности	Изходни изследвания	След 4 месеца
TSH	0.27-4.2 µIU/mL	9.68	3.44
FT3	3.1-6.8 pmol/L	3.47	3.07
FT4	10.3-24 pmol/L	11.97	12.71
Anti-TPO	0-34 IU/mL	30.04	8.0
Anti-TG	0-95 IU/mL	185.1	14.93
TG	3.5-77 ng/mL	0.104	0.075

TSH – тироид-стимулиращ хормон; FT3 – свободен трийодтиронин; FT4 – свободен тетраiodтиронин; Anti-TPO – анти-тиреопероксидазни антитела; Anti-TG – анти-тиреоглобулинови антитела; TG – тиреоглобулин

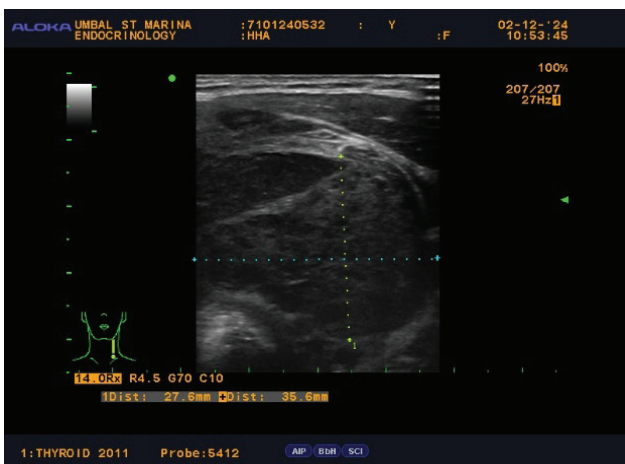
Таблица 1. Тиреоидни функционални изследвания

Ехографски се установи хетерогенна хипоехогенна паренхимна формация с деструктивни промени, заемаща изцяло двата дяла и истмуса на щитовидната жлеза без наличие на нормален тиреоиден паренхим, както и два лимфни възела в VI зона с абнормна структура и заличен хилус (Фиг.1).

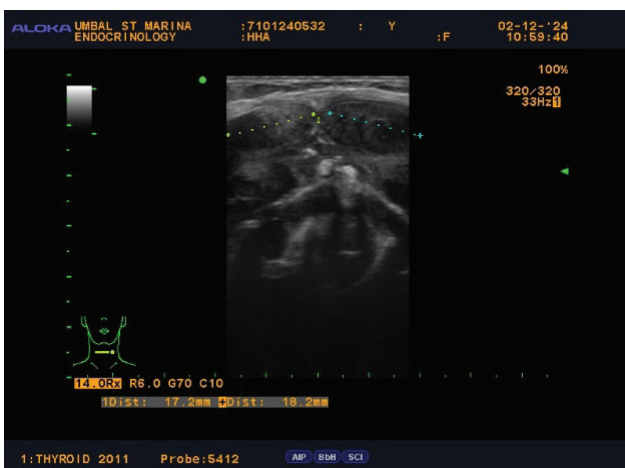
A)



B)



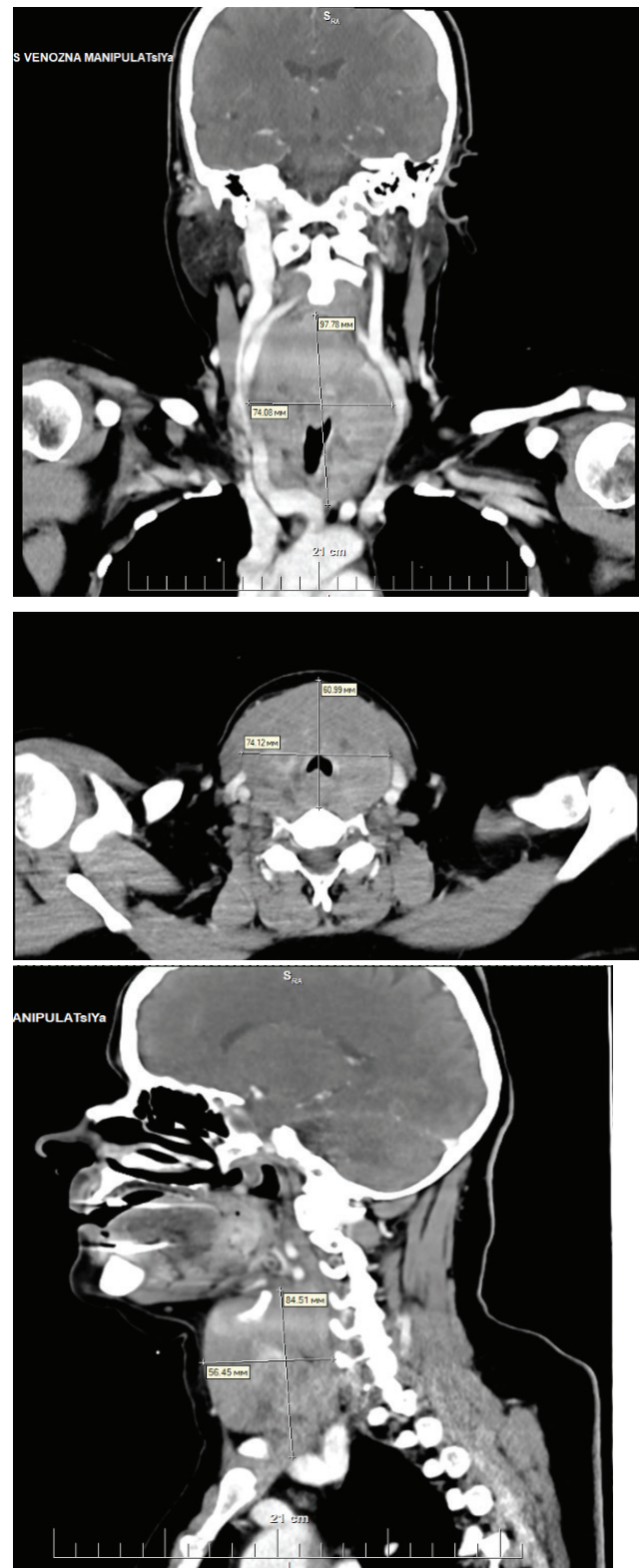
B)



Фиг.1 Ехографско изследване на шийна област демонстриращо ангажиране от паренхимна формация на А) десен тиреоиден лоб и Б) ляв тиреоиден лоб, както и В) абнормни лимфни възли

Проведената компютърна томография (КТ) на шия и гръдна клетка разкри голяма хетерогенна туморна формация (75/63/96мм), ангажираща двата лоба на щитовидната жлеза, оказваща компресия на магистрални цервикални съдове и трахея, както и единичен гранично уголемен шиен лимфен възел. За-

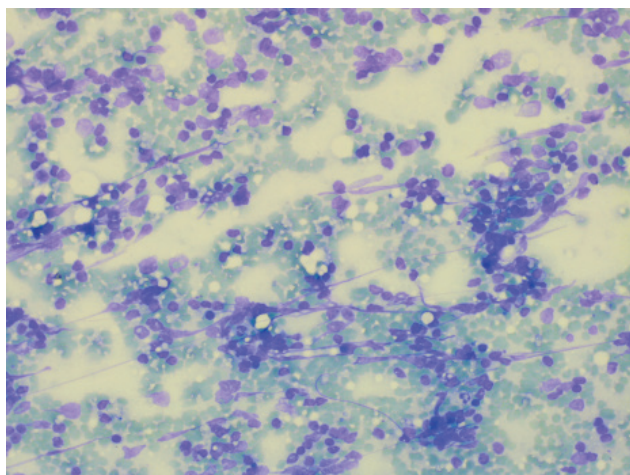
ключението бе за компютърно томографски данни за тиреоиден карцином – суспектен анапластичен карцином (Фиг.2).



Фиг. 2. КТ на шийна област показваща коронарен, сагитален и аксиларен срез на туморната формация

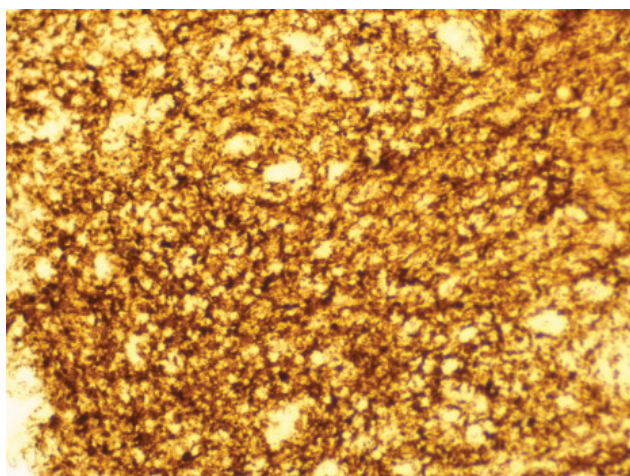
Във връзка с прогресиращия задух при пациентката бе започната кислородотерапия и лечение с глюкокортикоиди като се наложи временно превеждане в Клиника по анестезиология и интензивно лечение с оглед интензивно наблюдение и лечение до облекчаване на симптоматиката. Осъществиха се консулти с оториноларинголог и гръден хирург, които определиха пациентката като иноперабилна.

С цел диагностично уточняване се проведе тънкоиглена аспирационна биопсия, която показва малигнен цитологичен материал (категория VI по Bethesda) – анапластичен карцином или лимфопрлиферативен процес (Фиг.3). С оглед хистологична верификация се осъществи дебелоиглена биопсия на формацията с имунохистохимично изследване (Фиг.4). Установи се морфологична картина и имунофенотип на лимфопрлиферативен процес, с последващо разкриване на имунохистохимичен профил на дифузен В-едроклетъчен лимфом. Имунохистохимичното оцветяване беше положително за CD45 и CD20 с 90% ядрена експресия на Ki67.

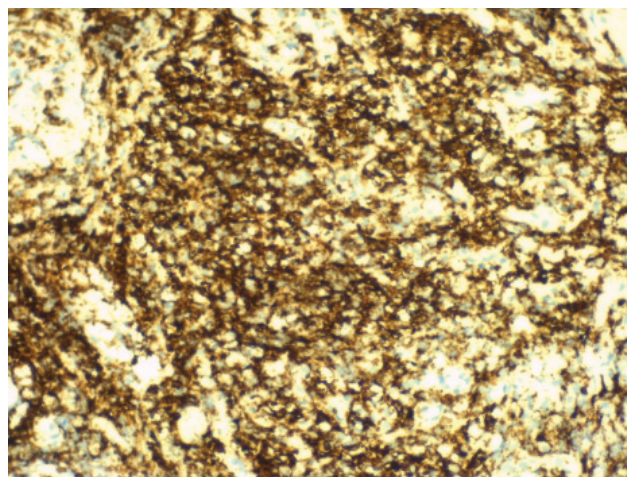


Фиг.3. Цитологично изследване показващо наличие на атипични клетки на еритроцитарен фон и „кръш феномен“

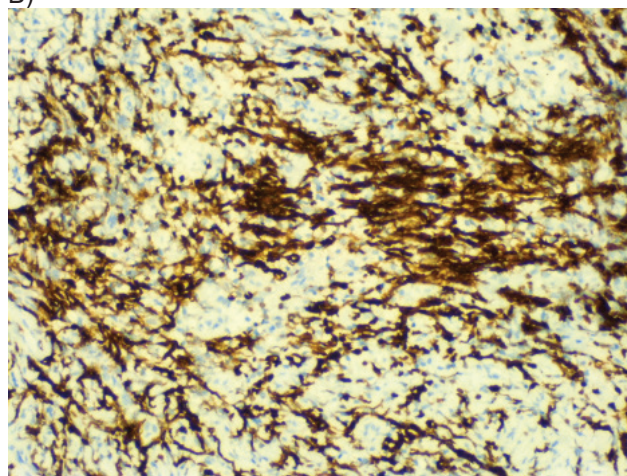
А)



Б)



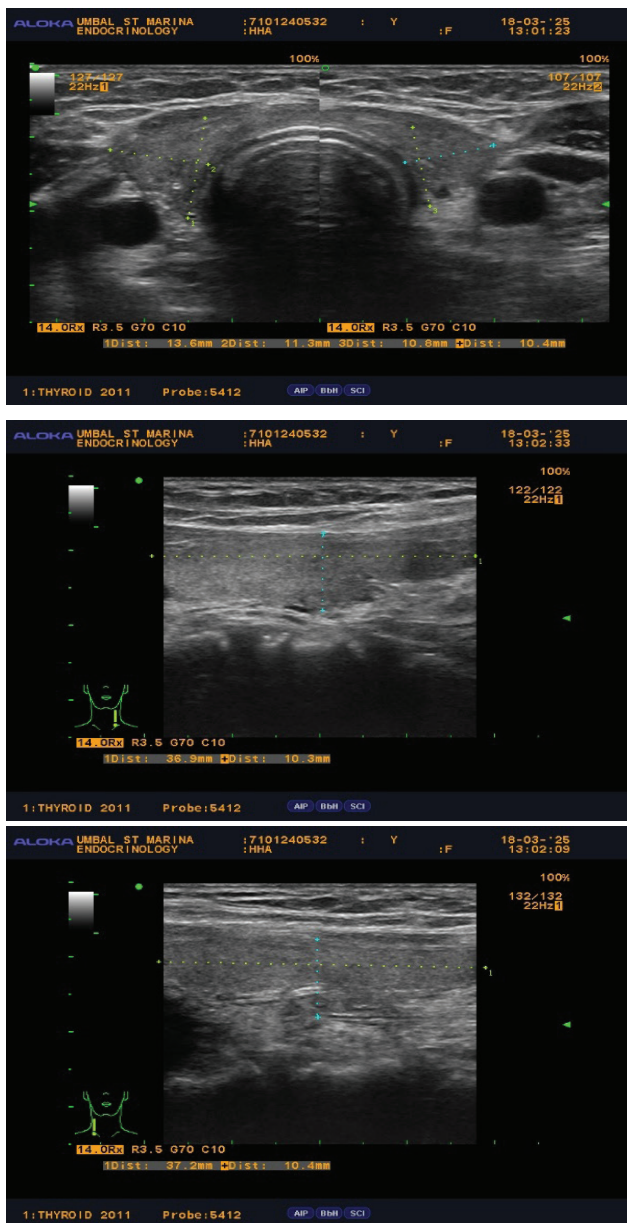
В)



Фиг.4. Имунохистохимично изследване – А) CD45 – положителна реакция в атипичните клетки, Б) CD20 – интензивна мембранна експресия в туморните клетки, В) Ki-67 – интензивна ядрена експресия в около 90% от клетките

Впоследствие пациентката бе насочена към Клиника по хематология за стадиране на заболяването и определяне на терапевтичното поведение. Проведената КТ на корем и малък таз не отчете наличие на лимфаденопатия, а костномозъчната биопсия установи липса на ангажиране на костномозъчния паренхим от Неходжкиновия лимфом. Започна се лечение по протокол R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone). Проведоха се общо шест цикъла имунохимиотерапия с добър толеранс и отличен терапевтичен отговор.

Ехографското изследване 4 месеца по-късно след края на имунохимиотерапията демонстрира значително редуцирани размери на щитовидната жлеза спрямо изходните и нехомогенна ехоструктура на тиреоидния паренхим (Фиг.5). Контролните хормонални изследвания показаха наличие на еутиреоидно състояние на фона на минимална заместителна доза левотироксин (25µg) с персистиращи потиснати нива на тиреоглобулин, а титрите на anti-TG и anti-TPO антителата бяха негативни (Таблица.1).



Фиг.5. Ехографско изследване на шийна област след 4 месеца показващо двата лоба на щитовидната жлеза в напречен и надлъжен срез

ДИСКУСИЯ

Описаният клиничен случай илюстрира предизвикателствата пред диагностиката на ПТЛ – клиничната изява, ехографският образ и цитологичният резултат могат да бъдат подобни на други нискодиференцирани карциноми на щитовидната жлеза или вторично метастатично засягане. Основен рисков фактор за развитието на ПТЛ е наличието на хроничен лимфоцитарен тиреоидит като се предполага, че хроничната антигенна стимулация на лимфоцитите може да доведе до злокачествена диференциация (12). В случаи на липса на категорични данни за подлежащ тиреоиден аутоимунитет разграничаването на ПТЛ от други тиреоидни неоплазми е още

по-предизвикателно.

При нашата пациентка липсва анамнеза за тиреоидит на Хашимото. От изходните лабораторни изследвания установяваме положителен титър на anti-TG антитела, което може да е показателно за подлежащ аутоимунитет на щитовидната жлеза, но трябва да се има предвид и възможността за тиреоидна деструкция (1). Същевременно, обратно на очакванията ни за завишен тиреоглобулин, предвид големите размери на формацията, нивата му бяха потиснати – вероятен резултат от злокачествена инфилтрация на тиреоидния паренхим.

Първоначалните подозрения за авансирал тиреоиден карцином определиха пациентката като неподлежаща на хирургична интервенция. По-задълбочени изследвания обаче доказаха наличието на ПТЛ, което даде възможност за стартиране на имунохимиотерапия и коренно промени прогнозата за пациентката. Основна роля за подобряване на диагностиката на ПТЛ има напредъкът, постигнат в разпознаването на хистологичните му характеристики, както и наличните имунохистохимични техники (3). Прогнозата на ПТЛ зависи от хистологичния вариант и стадия на заболяването като при настоящите възможности за лечение тя е благоприятна с 5-годишна преживяемост между 75-85% (6, 13).

Дифузият В-едроклетъчен лимфом се счита за по-агресивен и бързо прогресиращ спрямо другия най-чест вариант, а именно MALT лимфома (2). Често лечението изисква приложение на комбинирана имунохемии- и лъчетерапия. При нашата пациентка след 6 цикъла имунохимиотерапия отчитаеме отличен терапевтичен отговор с добър толеранс към лечението. В края на курса липсват ултразвукови и имунологични доказателства за аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза като негативните антитела свързваме със супресивните ефекти на имунотерапията с rituximab. Необходимо е обаче дългосрочно проследяване на тези пациенти с оглед бъдеща изява на тиреоидна дисфункция, както и наблюдение от мултидисциплинарен екип предвид възможността за рецидив (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прецизната диагностиката е от изключително значение за пациентите с ПТЛ, т.к. лечението му съществено се различава от това на други тиреоидни неоплазми. Необходимо е продължително наблюдение на тези пациенти от мултидисциплинарен екип с оглед на вероятността за изява на тиреоидна дисфункция, както и възможен рецидив.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Ж. Янева
Втора катедра по вътрешни болести,
Медицински университет – Варна
e-mail: janeta_atanasova@abv.bg

Corresponding address:

Dr. Zh. Yaneva
Second department of Internal Diseases
Medical University - Varna
e-mail: janeta_atanasova@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Hristozov K, Dimitrova R, Shishkov S, Stefanova N, Gercheva S. Primary Intrathyroidal Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Report. *Cureus*. 2023 Oct 16;15(10):e47096.
2. Tbini M, Bessioud S, El Mabrouk O, Laamouri R, Ksentini M, Blel A, et al. Primary Thyroid Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. *Ear Nose Throat J*. 2024 Dec 6;1455613241306034.
3. Vita O, Dema A, Barna R, Comea R, Brebu D, Vlad M, et al. Primary Thyroid Lymphoma: A Retrospective-Observational Study in a Single Institutional Center. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Mar 14;60(3):476.
4. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, Orgiazzi J, Coiffier B. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):105-11.
5. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, Hancock BW. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. *Int J Oncol*. 2012 Jun;40(6):2075-80.
6. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol*. 2011 Apr;153(2):236-43.
7. Lee JS, Shin SJ, Yun HJ, Kim SM, Chang H, Lee YS, Chang HS. Primary thyroid lymphoma: A single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 9;14:1064050.
8. Kato I, Tajima K, Suchi T, Aozasa K, Matsuzuka F, Kuma K, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res*. 1985 Nov;76(11):1085-90.
9. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2020 Jan 2;153(2):156-164.
10. Oueslati I, Chatti HA, Yazidi M, Chaker F, Chihaoui M. A diffuse large B-cell thyroid lymphoma presented as a compressive goiter in a young woman with no evidence of Hashimoto's thyroiditis. *Clin Case Rep*. 2021 Jul 9;9(7):e04436.
11. Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3131-8. doi: 10.1210/jc.2013-1428. Epub 2013 May 28.
12. Xatzipsalti M, Bourousis E, Nikita M, Rontogianni D, Gkeli MG, Chrysis D, Giannakopoulos A, Delis D, Baka M, Vazeou A. Primary Thyroid Diffuse Large B-cell Lymphoma in a Child with Hashimoto's Thyroiditis: A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023 May 29;15(2):199-204.
13. Khanal P, Lageju N, Adhikari B. Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Thyroid: A Case Report and Review of Literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct;74(-Suppl 2):2287-2290.

МАНУАЛНАТА ТЕХНИКА – ШЕРЛОК ХОЛМС НА ИМУНОХЕМАТОЛОГИЯТА

Й. Лазарова¹, Е. Алексов², К. Милчева²

1 – Лаборатория по трансфузионна хематология,

2 – Клиника по хематология,

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – СБАЛХЗ

ЕАД, София, Медицински университет, София

THE MANUAL TECHNIQUE – SHERLOCK HOLMES OF THE IMMUNOHEMATOLOGY

Y. Lazarova¹, E. Aleksov², K. Milcheva²

1 – Laboratory of transfusion hematology,

2 – Clinic of hematology,

Specialized Hospital for Active Treatment of Hematology Diseases - SHATHD, Sofia
Medical University, Sofia

Резюме. Основните имунохематологични методи за диагностика – аглутинационен, ензимен и кумбсов, се използват в мануална и колонноаглутинационна техника (автоматизирана и полуавтоматизирана). Техниките обаче имат различна чувствителност и специфичност. Мануалната техника е с по-ниска чувствителност, но с висока специфичност за разлика от колонноаглутинационната техника, която е с висока чувствителност. Повишената чувствителност обаче не винаги е пропорционална на специфичността. Не са малко случаите, при които се установяват антиеритроцитни антитела по един или друг метод с неопределена специфичност. Положителният резултат от тестове с висока чувствителност трябва да се интерпретира внимателно, особено при диагностиката на автоимунни хемолитични анемии, когато се определя вида като топъл или смесен тип. Сам по себе си положителният директен антиглобулинов тест не е основен маркер на хемолитична анемия, ако не е във връзка с клинични и лабораторни доказателства. Дори при част от здравите кръводарители може да се установи положителен ДАГТ без това да е подкрепено от клинични доказателства за хемолитична анемия. Мануалната техника с определяне на температурния диапазон на действие, степен на активност и титър на авто-антиеритроцитните антитела е ключова при разграничаването на смесен от топъл тип АИХА при положителен ДАГТ за сметка на IgG и комплемент.

Ключови думи: автоимунна хемолитична анемия, имунохематологична диагностика, мануална и колонноаглутинационна техника

Abstract. The main immunohematology methods for diagnosis - agglutination method, enzyme method and Coombs test are used in manual and column agglutination technique (automated and poly-automated system). The techniques but have different sensitivity and specificity. The manual technique has lower sensitivity, but high specificity, unlike the column agglutination technique, which has high sensitivity. The increased sensitivity but is not always proportional to the specificity. There are many cases in which anti-erythrocyte antibodies are detected by one or another method but are without specificity. The positive result of tests with high sensitivity must be interpreted carefully, especially in the diagnosis of autoimmune hemolytic anemias, when we determining the kind as warm or mixed type. By itself, a positive direct antiglobulin test is not a basic marker of hemolytic anemia, if it is not in correlation with clinical and laboratory evidence. In some healthy blood donors, a positive DAGT may be detected but without being supported by clinical evidence of hemolytic anemia. The manual technique with determination of the temperature range of action, degree of activity and titer of auto-antierythrocyte antibodies is a key in differential diagnosis between mixed and warm type AIHA with positive DAT for IgG and C3d of complement system.

Key words: autoimmune hemolytic anemia, immunohematology diagnosis, manual and column agglutination technique

УВОД

Диагностиката на автоимунна хемолитичната анемия е комплексна и е съчетание от имунохематологичен резултат, клинични прояви и лабораторни маркери на хемолиза. Има случаи, при които липсва връзка между клиника и серология – клинично и лабораторно се проявява хемолитичен процес, а имунохематологичния резултат не показва тежък автоимунен феномен. Имунохематологичната диагностика е определяща за вида на АИХА като топъл, смесен, студов тип или атипична форма на проява (Кумбс негативна, за сметка на Ig A или протичаща с ретикулоцитопения). А ефекта от терапевтичното поведение зависи от това каква е серологичната характеристика на автоантителата. АИХА освен идиопатична или вторична (често свързана с подлежащо хематологично заболяване), може да бъде както рефрактерна на лечение, така и трудна по отношение на диагностика и терапевтична стратегия. Клиничната значимост на авто-антиеритроцитните антитела се определя от тяхната активност, специфичност и температурен диапазон на действие. Освен това има повишен риск от алоимунизация при трансфузионна терапия, което зависи от мениджмънта както по отношение на имунохематологичната диагностика, така и по отношение на избора на трансфузионна стратегия.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Нашата цел е да докажем ключовата роля при имунохематологични данни за хемолитичен синдром на мануалната техника в серологичните доказателства за разграничаване на топъл от смесен тип АИХА, която е с положителен директен антиглобулинов тест за сметка на IgG +C3d. Задачата, която си поставихме е чрез използването както на високочувствителната колонноаглутинационна техника, така и на мануалната техника да се определи клиничната значимост на авто-антиеритроцитните антитела за определяне на вида АИХА.

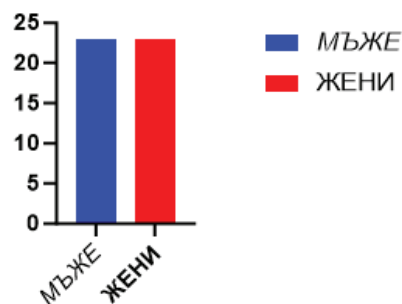
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В нашето проучване са включени 46 пациенти, преминали през СБАЛХЗ ЕАД за период от една година (2024 г.), на възраст над 18 години, които са с клинични и/или лабораторни данни за хемолитичен синдром. За определяне на клиничната значимост на авто-антиеритроцитните антитела и вида АИХА са използвани основни имунохематологични методи като директен и индиректен антиглобулинов тест, аглутинационен и ензимен метод, в мануална и/или колонноаглутинационна техника (на различни температурни режими - 4°C, 18 °C и 37°C).

РЕЗУЛТАТИ

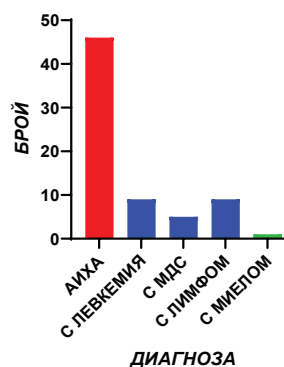
От всичките 46 имунохематологично изследвани пациенти с клинични и/или лабораторни маркери за АИХА: 23/46 са мъже (50%), 23/46 (50%) – жени, на възраст 30–84 години (Фиг. 1). С отрицателен ДАГТ са 7/46 (15.2%), с първична АИХА – 11/46 (23.9%). С подлежащо хематологично заболяване (Фиг. 2) са 30/46 (65.2%), като разпределението по диагнози е следното: 9 (19.6%) са с лимфом, 9 (19.6%) с левкемия (с ОМЛ – 1, с ОЛЛ – 1, с ХМЛ – 2, с ХЛЛ – 5), 5 (10.9%) с миелодисплазия, 2 (4.3%), с имунна тромбоцитопения, 1 (2.2%) с тиреоидит на Хашимото, 1 (2.2%) с миелом и 3 (6.5%) са с таласемия (само един е с трансфузионно зависима β -таласемия). Специфичност на автоантителата е установена при 14/46 (30.4%) пациенти (Фиг. 3). При 13/46 болни (28.3%) с положителен ДАГТ за сметка на Ig G+C3d (11/13) и само за сметка на C3d (2/13) е изработен скрининг за авто-антиеритроцитни антитела и в мануална техника с определяне на температурния диапазон на действие на автоантителата. Само при 6/13 (46.1%) от изследваните пациенти са установени авто-антиеритроцитни антитела със широк температурен диапазон на действие (от 4 °C до 37 °C – Фиг.4). Висок титър – над 1:64 (1:1024 на 4 °C) е установен при 1/6 (16.7%) пациенти, който също е с положителен ДАГТ за сметка на Ig G (0.5+) + C3d (4+). Алоимунизация е установена при 7/46 (15.2%).

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛ (n=46)



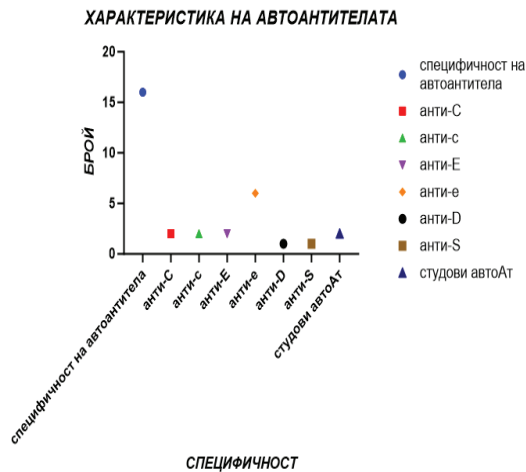
Фигура №1. Разпределение по пол

С ПОДЛЕЖАЩО ХЕМАТОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

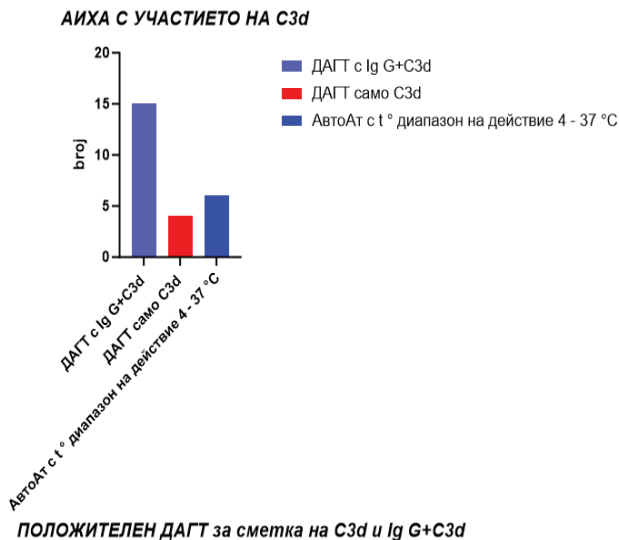


Фигура №2. С хематологично заболяване

ОБСЪЖДАНЕ



Фигура №3. Специфичност на автоантителата



Фигура №4. Със широк t ° диапазон

С най-голяма честота на специфичност на авто-антиеритроцитните антитела са антителата към антигени от Rh кръвногрупова система: анти-е (6/14-42.8%), анти-с (2/16-14.3%), анти-С (2/14-14.3%), анти-Е (2/14-14.3%), анти-Д (1/14-7.1%). Анти-S специфичност (към еритроцитни антигени от MNSs системата) е установена при 1 пациент (7.1%).

От пациентите с алоимунизация, се установява най-висока честота на ало-антиеритроцитни антитела отново срещу антигени от Rh кръвногрупова система, като анти-Е (3/7- 42.8%) самостоятелно и в комбинация с анти-С^w или анти-Jk^a, ало- анти-Kell (2/7- 28.6%) в комбинация с анти- С^w + анти-С, както и с анти-С^o^b, ало-анти-С (1/7 – 14.3%) и анти-S (1/7 - 14.3%).

В 50 % от случаите АИХА е вторично заболяване, а ключов фактор за диагнозата е ДАГТ, с помощта на който се определя и вида на АИХА като топъл или студов тип. За разграничаване на смесен от топъл тип АИХА, когато има положителен ДАГТ за сметка на IgG и комплемент, е от значение не само да се изследва титъра на автоантителата на 4 °С, но също и температурния диапазон на действие на тези антитела. При отрицателен ДАГТ с полиспецифичен антиглобулинов серум трябва да се извърши имунохематологично изследване за атипична форма на АИХА (наличие на IgA авто-антиеритроцитни антитела с моноспецифичен АГС), ако са налице лабораторни маркери и клинични прояви на хемолитична анемия. При рядко срещаната пароксизмална студова хемоглобинурия, където ДАГТ е положителен за сметка на C3d, диагностиката включва изследване и за двуфазни хемолизини [1]. Антиглобулиновият моноспецифичен тест реагент (анти-IgM) не е задължително необходим за откриване на IgM антитела. Обикновеният и лесен тест за спонтанна аглутинация при 20 °С (в епруветка или вакутейнера с кръвната проба от пациента) може да ни насочи, че има наличие на авто-антиеритроцитни антитела от клас IgM. Те като мощен активатор на комплементната система е възможно да се отделят от еритроцитите, на чиято мембрана в случая ще се докажат само фракции на комплемент – ДАГТ е положителен за сметка на комплемент [2, 3, 4].

Защо АИХА е предизвикателство и какви могат да бъдат диагностичните проблеми?

- имунохематологичните техники имат различна специфичност и чувствителност;
- положителният резултат от високочувствителните техники трябва да се интерпретира внимателно;
- **няма метод** в имунохематологията, който да е едновременно **100%** чувствителен и специфичен
- с помощта на диференцирания ДАГТ се определят формите на АИХА, които имат обаче различно терапевтично поведение;

Положителния ДАГТ е предиктор за АИХА в 83% от пациентите с хемолитична анемия [5], но значимостта му спада до 1,4% при пациент без хемолитична анемия. Също така положителен ДАГТ е докладван при 1% до 15% от хоспитализирани пациенти и при почти 0,1% от здравите кръводарители, като обаче не е свързан с лабораторни маркери и клинични прояви на хемолитична анемия [4]. По отношение на чувствителността на различните техники: ДАГТ в мануална (епруветъчна) техника се позитивира при почти 500 молекули на еритроцит, а в колонноаглютинационна техника при 200-300 молекули върху

4. Parker V, Tormey CA. The direct antiglobulin test: indications, interpretation, and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(2):305–310.
5. Kaplan HS, Garratty G. Predictive value of direct antiglobulin test results. *Diagn Med* 1985;8:29–32.
6. Barcellini W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus. Med. Hemother.* 2015, 42, 287–293
7. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020 May; 41:100648.
8. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015; 2015:635670.
9. Raos M, Lukic M, Pulanic D, Vodanovic M, Cepulic BG. The role of serological and molecular testing in the diagnostics and transfusion treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Blood Transfus.* 2022 Jul;20(4):319-328.
10. Prince SD, Winestone LE, Nance SJ, Friedman DF. Recurrent Donath Landsteiner hemolytic anemia. A pediatric case report. *Transfusion* 2017; 57: 1401-6.
11. Jeremy W. Jacobs, Cristina A. Figueroa Villalba, Garrett S. Booth, Jennifer S. Woo, Laura D. Stephens, Brian D. Adkins. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Advances*, Volume 7, Issue 11, 2023, 2520-2527.
12. Lau-Braunhut SA, Stone H, Collins G, Berentsen S, Braun BS, Zinter MS. Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. *Blood Adv.* 2019;3(22):3575-3578.
13. Berentsen, Sigbjørn & Vos, Josephine & Malecka, Agnieszka & Tjønnfjord, Geir. (2024). The impact of individual clinical features in cold agglutinin disease: hemolytic versus non-hemolytic symptoms. *Expert review of hematology.* 17. 10.1080/17474086.2024.2372333.
14. Kuter DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program (2022)* 2022(1):105–13. doi: 10.1182/hematology.2022000405
15. Fattizzo B, Barcellini W. New therapies for the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Rev (2022)* 36(4):175–80. doi: 10.1016/j.tmr.2022.08.001
16. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol.* 2023 Apr 24; 14:1180509.
17. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;176(3):395–411.