ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

Под редакцията на:
Проф. Галина Куртева, Проф. Панайот Куртев,
Проф. Радостина Александрова

ТОМ 4

ПЪРВО ИЗДАНИЕ



ТОМ 4

ПЪРВО ИЗДАНИЕ

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

Учебникът

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

може да бъде изтеглен в електронен формат от

www.cancerhub.online

и тук:

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

Под редакцията на:

Проф. Галина Куртева, Проф. Панайот Куртев,
Проф. Радостина Александрова

Издател: “Алсоко адвъртайзинг” ЕООД, гр. София, 2026 г.

Всички права над тази книга са запазени. Текстът или откъси от него, не могат да бъдат възпроизвеждани под каквато и да е форма, без изричното съгласие на авторите.

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

Рецензия

Монографията „Ракът отвъд познатото: бели петна, парадокси, редки синдроми и бъдещи хоризонти на онкологията“ представлява оригинален и амбициозен научен труд, посветен на една от най-сложните и все още непълно разбрани области на съвременната медицина. В епоха, в която молекулярната биология, геномиката, имуноонкологията и прецизната медицина разширяват непрекъснато границите на познанието, авторът насочва вниманието не само към натрупаните знания, но и към онези фундаментални въпроси, които продължават да остават без окончателен отговор.

Особената стойност на монографията се състои в нейния стремеж да разгледа рака отвъд познатото – като биологичен феномен, в който съжителстват научни достижения, нерешени проблеми, парадокси и значителни области на неизвестност. Анализирани са редица „бели петна“ в разбирането на канцерогенезата, туморната еволюция, метастазирането, взаимодействието между тумора и неговата микросреда, както и причините за различния терапевтичен отговор при привидно сходни клинични случаи.

Съществено място в труда е отделено на редките наследствени и паранеопластични синдроми, които са представени не само като клинично любопитство, а като ценен модел за изследване на фундаменталните механизми на злокачественото преобразуване. Авторът успява да свърже класическите клинични наблюдения със съвременните достижения на молекулярната генетика, системната биология и персонализираната медицина.

Особено впечатление прави разглеждането на редица иновативни и перспективни терапевтични направления, включително интраартериалната химиотерапия, хронотерапията, ролята на MYC гените като терапевтична мишена, както и възможностите на синтетичната биология като нова ера в развитието на медицината и онкологията. Тези теми са представени в контекста на бъдещите хоризонти на онкологичната наука и отразяват стремежа към интегриране на фундаменталните научни открития в клиничната практика.

Научният принос на монографията се изразява в критичния анализ на съществуващите концепции, поставянето на неудобни, но важни въпроси и очертаването на перспективни направления за бъдещи изследвания. Трудът не се ограничава до описание на известното, а насочва вниманието към границите на съвременното знание, където се формират следващите научни пробиви.

Монографията е предназначена за широк кръг читатели – студенти по медицина, специализанти, онколози, хирурзи, изследователи в областта на молекулярната биология и всички специалисти, които проявяват интерес към съвременните предизвикателства на онкологията. Тя съчетава академична задълбоченост с интердисциплинарен подход и има потенциала да стимулира критично мислене, научно любопитство и търсене на нови решения в борбата с онкологичните заболявания.

В своята цялост трудът представлява значим принос към българската онкологична литература, като предлага не само обзор на актуалните научни постижения, но и поглед към неизвестното – към онези въпроси, чиито отговори вероятно ще определят бъдещето на онкологията през следващите десетилетия.

Проф. д-р Д. Петров дмн

Съдържание

Въведение

I Глава

Наследствени синдроми в онкологията ..... стр. 47

Фамилна анамнеза за рак
Множествени първични злокачествени тумори
Редки неоплазми
Вродени аномалии и неонкологични белези

Синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

Генетика и диагностика
Патофизиология на синдрома на Peutz-Jeghers (PJS)
Неоплазия при синдром на Peutz-Jeghers (PJS)
Прекурсорни лезии и молекулярни пътища: хамартом → карцином
Патология
Клинична генетика
Меланотични макули
Назална полипоза и други места на извънчревни полипи
Полипи и неоплазии на жлъчния мехур и жлъчните пътища
Редки извънчревни локализации на полипи при PJS
Полипи тип Peutz-Jeghers (PJS)
Редки тумори със специална връзка с PJS
Премалигнени лезии: PanIN и IPMN
Заключение и клинични препоръки
Препоръки за практиката
Химиопревенция и химиотерапия – COX-2 инхибитори
Синдром на Peutz-Jeghers при деца и юноши

Синдром на фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM)

Клинични критерии за FAMMM
Епидемиология
Историческа справка
Патология
Диагноза

Синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1)

Епидемиология
Исторически преглед
Патофизиология
Ген CDKN1B/p27 и MEN1-подобен синдром (MEN4)
MEN1 мутации при пациенти с множество ендокринни неоплазии
Менин: протеинът MEN1
Клинична генетика на MEN1 синдрома
Клинични особености на MEN1-свързаните тумори
Диагноза
Лечение на MEN1-свързани тумори
Прогноза
Синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1) – Финално резюме

Синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD)

Историческо развитие
Молекулна патогенеза
Дерматологични прояви
Диференциална диагноза при множествени лицеви папули
Дерматопатология
Бъбречни прояви
Диагноза
Клинична генетика

Ювенилна полипоза

Исторически обзор
Патология
Диагноза
Клинична генетика
Клинична картина
Лечение
Прогноза и заключение

Глава II

Паранеопластични синдроми ..... стр. 117

Епидемиология и значение

Механизми
Неоплазми, асоциирани с паранеопластични синдроми
Класификация на паранеопластичните синдроми
Паранеопластични неврологични синдроми (PNS)
Подходи към лечението на паранеопластични неврологични синдроми
Паранеопластични дерматологични синдроми
Паранеопластични ревматологични синдроми
Паранеопластични нефрологични синдроми
Паранеопластични ендокринни синдроми
Паранеопластични ендокринни синдроми при рак на белия дроб (кон текстуално значими)
Паранеопластични хематологични синдром
Обобощение

Глава III

Хронобиология и хронотерапия ..... стр. 141

Въведение
Основни принципи
Хронотерапия
Хронобиология
Синхронизиращи фактори на циркадната система и хронотерапия
Регулация на кортизола и ролята на PVN
ЦИКЪЛЪТ СЪН/БОДЪРСТВУВАНЕ И ЦЕЛ НА ХРОНОТЕРАПИЯТА
Някои основни понятия за хронофармакология
Мелатонин – Хронобиотик прототип
Съотношението между циркаден часовник и туморна биология
Степента на преживяемост при различни нива на BMAL1 TPM в различни видове рак
Биологични активности в тъканите на тумора, характерни за циркадни те ритми
Хронотерапия и лечение на рак
Хронотерапия в радиационната онкология
Връзката между антитуморните агенти и циркадните ритми, различни проучвания

Глава IV

Интраартериална химиотерапия ..... стр. 175

Глава V

Приносът на птичите ретровируси в изучаването на туморната биология: защо интересът ни към тях не стихва ..... стр. 219

Синтетична биология: нова ера в медицината и онкологията ..... стр. 235

Глава VI

Неизвестностите на рака: бели петна, парадокси и нови хоризонти в съвременната онкология ..... стр. 249

Неизвестният рак
Епидемиология
Генетика на рака
Ракът като еволюционен механизъм
Микросредата – забравения диригент
Стохастичност и пластичност
Имунология на рака
Микробиом и имунотерапия
Пространствена биология и и single- cell революция
Анатомия на рака
Водещи концепции в анатомията и биологията на рака
Физиология на рака

АВТОРИ:

Проф. Галина Куртева, дм

УМБАЛ „Св. Екатерина“,
Клиника по медицинска онкология, София

Проф. Панайот Куртев, дм

УМБАЛ „Лозенец“,
Клиника по съдова и онкосъдова хирургия

Проф. Радостина Александрова

Институт по експериментална морфология, патология и антропология
при Българската академия на науките (БАН)

Д-р Александър Герасимов

УМБАЛ „Св. Екатерина“,
Клиника по медицинска онкология, София

Д-р Асен Тодоров

УМБАЛ „Лозенец“,
Клиника по съдова и онкосъдова хирургия

Д-р Дина Мохаммад-Лазарова

УМБАЛ „Св. Екатерина“,
Клиника по медицинска онкология, София

Д-р Любов Симеонова

УМБАЛ „Св. Екатерина“,
Клиника по медицинска онкология, София

С ЛЮБЕЗНОТО СЪДЕЙСТВИЕ НА:


Swixx BioPharma


Bristol Myers Squibb®


AstraZeneca


BAYER


Roche


SERVIER
moved by you


NOVARTIS


astellas


teva


Takeda


MSD


Lilly



LABORATOIRES
Pierre Fabre
New ways to care

ELTA'90
More than Technology

abbvie

Ecopharm

OPDIVO (nivolumab)

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

Opdualag (nivolumab / relatlimab)

УСПЕХЪТ Е
ВРЕМЕ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ



Недребноклетъчен рак на белия дроб

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Меланом

Бъбречноклетъчен карцином

Уротелен карцином

Хепатоцелуларен карцином

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Колоректален карцином с dMMR/MSI-H

Класически Ходжкинов лимфом

КХП OPDIVO®

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа ниволумаб.
За повече информация вижте актуалната Кратка характеристика на продукта на официалния сайт на Европейската Агенция по Лекарства (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/OPDIVO-epar-product-information_bg.pdf, последно достъпен на 24.02.2026).

КХП YERVOY®

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа Ипилимумаб.
За повече информация вижте актуалната Кратка характеристика на продукта на официалния сайт на Европейската Агенция по Лекарства (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_bg.pdf, последно достъпен на 24.02.2026).

КХП OPDUALAG®

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа ниволумаб и релатлимаб. За повече информация вижте актуалната Кратка характеристика на продукта на официалния сайт на Европейската Агенция по Лекарства (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_bg.pdf), последно достъпен на 24.02.2026) или се свържете със Суикс Биофарма ЕООД. София 1505, бул. Ситняково 48, Сердика център, ет. 10, тел: + 359 (2) 4942-480, medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността.

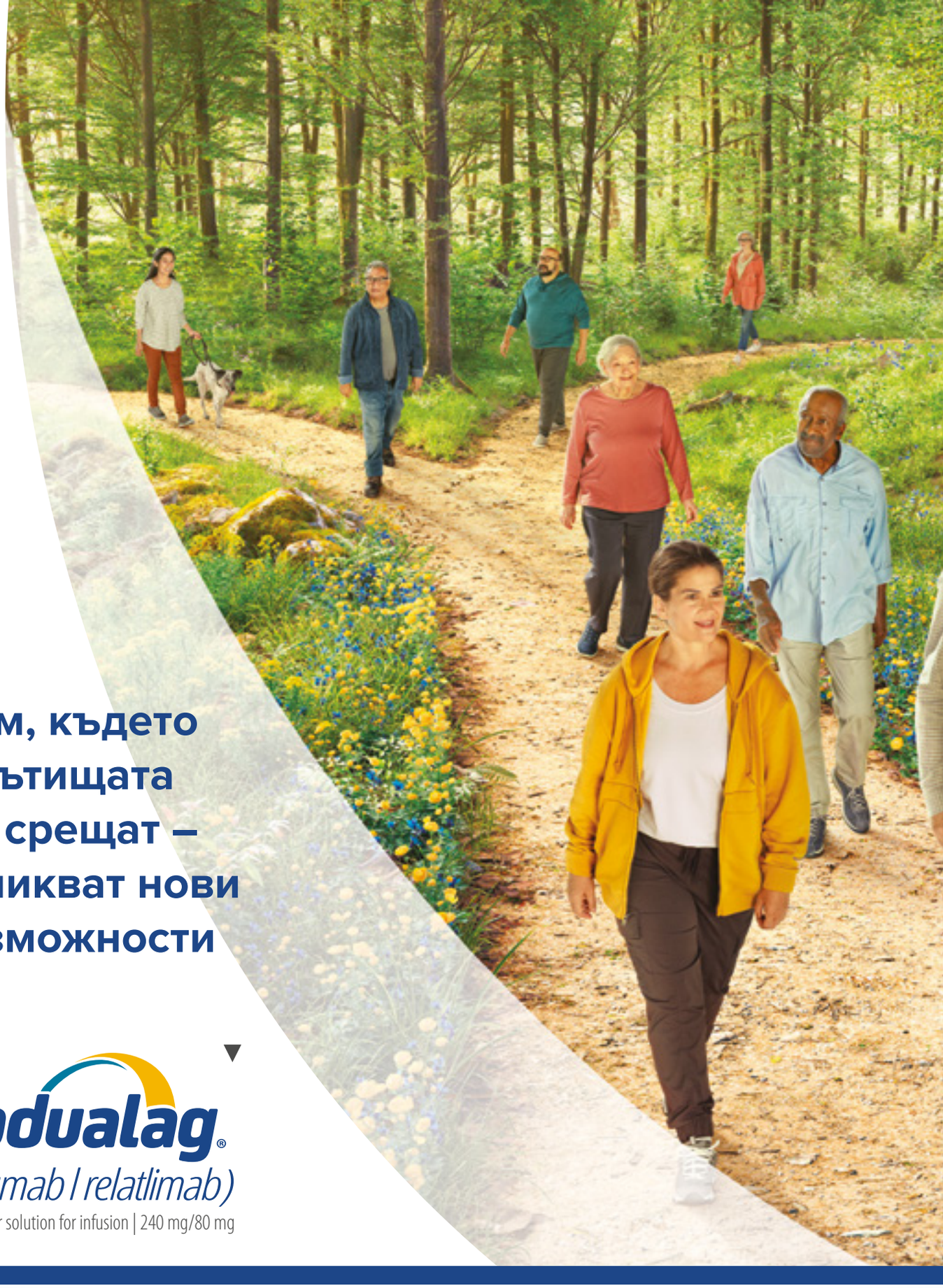
От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

Swixx BioPharma

Упълномощен представител на ПРУ за България: Суикс Биофарма ЕООД
София 1505, бул. Ситняково 48, Сердика център, ет. 10, тел: + 359 (2) 4942-480

Bristol Myers Squibb®

SWIXX code: PM-BG-2026-3-1955/30.03.2026 BMS code: 7356-ELR-2600118 ИАЛ-12412/19.03.2026.



Там, където пътищата се срещат – възникват нови възможности

▼

Opdualag®

(nivolumab / relatlimab)

Concentrate for solution for infusion | 240 mg/80 mg

Opdualag е показан за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с туморна PD-L1 експресия < 1%.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа ниволумаб и релатлимаб. За повече информация вижте актуалната Кратка характеристика на продукта на официалния сайт на Европейската Агенция по Лекарства (https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_bg.pdf)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

КХП Opdualag

Суикс Биофарма ЕООД
София 1505, бул. Ситняково 48, Сердика център, ет. 10, тел: + 359 (2) 4942-480

SWIXX code: PM-BG-2025-8-5098/15.09.2025
BMS code: 1425-ELR-2500030 approval date: 09/2025
ИАЛ-37024/05.09.2025

Swixx BioPharma

Bristol Myers Squibb®

ПЪРВАТА противотуморна имунотерапия за подкожно приложение, одобрена в Европейския съюз.[2]

TECENTRIQ® SC
atezolizumab

Европейската комисия одобри **TECENTRIQ** (atezolizumab) **SC** - първата противотуморна анти PD-L1 имунотерапия за подкожно приложение в Европейския съюз.[2]



Въз основа на одобрението TECENTRIQ (atezolizumab) SC може да се използва за всички показания, за които е одобрен TECENTRIQ IV.[1]

Прилагането на TECENTRIQ (atezolizumab) SC води до ползи както за пациентите, така и за здравната система.[2]

Референции: 1. Кратка характеристика на продукта https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222161595/anx_161595_et.pdf 2. Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. Ann Oncol. 2023;34(8):693-702.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рош България ЕООД на тел. +359 2 818 44 44, факс:+359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

Лекарствен продукт по лекарско предписание за лечение на възрастни пациенти. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:
http://www.ema.europa.eu./ema/

Референтен номер: M-BG-00001501

Уведомление до ИАЛ-9629-5.3.2025 г.

Материалът е одобрен до юни 2025г.

РОШ България ЕООД София 1618, ул. „Рачо Петков Казанджията" №2, тел.: (02) 818 44 44, факс: (02) 859 11 99

Гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор

20-минутно изчакване за кръвен тест и след това часове венозно вливане за всеки цикъл от нейното лечение за HER2+ рак на гърдата.



PHESGO® комбинира ползите на PERJETA® и Herceptin®, но се прилага подкожно като фиксирана дозова комбинация само за 5 минути.[1,2] Ефикасност и профил на безопасност, които очаквате от стандартна терапия[2-9], за време, което не очаквате[1,10,11]

PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

Фиксирана дозова комбинация
за подкожно приложение

Референции: 1. PHESGO КХП. 2. Tan AR, et al. Lancet Oncol 2021;22:85–97. 3. Pivot X et al. Ann Oncol 2014; 25: 1979–1987. 4. Ismael G et al. Lancet Oncol. 2012;13: 869-78. 5. Ditsch N et al. Breast Care 2019; 14: 224–245. 6. NCCN Guidelines Version 5.2025- Invasive Breast Cancer. Published Oct 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/de-fault.aspx. 7. Cardoso F et al. Ann Oncol 2018; 29: 1634–1657. 8. Cardoso F et al. Ann Oncol 2019; 30: 1194–1220. 9. Burstein NJ et al. Ann Oncol 2019; 30: 1541–1557. 10. PERJETA КХП. 11. Herceptin КХП.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рош България ЕООД на тел. +359 2 818 44 44, факс:+359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

За пълна информация относно този лекарствен продукт, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта!

Лекарствен продукт по лекарско предписание за лечение на възрастни пациенти.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu./ema/

Условия за освобождаване от отговорност при случаи на бременност:

За медицински специалисти

Ако пациентка забременее, докато получава Phesgo, или в рамките на 7 месеца след последната доза Phesgo, моля, незабавно съобщете за бременността на Рош чрез местната линия за съобщаване на нежелани събития на: Рош България ЕООД, тел.: (02) 818 44 44, факс: (02) 859 11 99, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор) Ще Ви бъде поискана допълнителна информация по време на бременността при употреба на Phesgo и през първата година от живота на кърмачето. Това ще даде възможност на Рош да разбере по-добре безопасността на Phesgo, както и да предоставя съответната информация на здравните власти, на медицинските специалисти и на пациентите. За допълнителна информация, моля, вижте КХП на Phesgo.

За пациентките

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Ако Вие забременеете, докато получавате Phesgo, или в рамките на 7 месеца след последната доза Phesgo, моля, незабавно съобщете за бременността на медицинския екип, при който се лекувате. Ще Ви бъде поискана допълнителна информация по време на бременността при употреба на Phesgo и през първата година от живота на кърмачето. Това ще даде възможност на Рош по-добре да разбере безопасността на Phesgo, както и да предоставя съответната информация на здравнивvте власти, на медицинските специалисти и на пациентите. За допълнителна информация, моля, обърнете се към медицинския екип, при който се лекувате.

Референтен номер: M-BG-00002090; Уведомление до ИАЛ-49031-26.11.2025 г. Материалът е одобрен до Декември 2026 г.
Рош България ЕООД, София 1756, ул. Рачо Петков Казанджията 2; тел.: (02) 8184444, факс: (02) 8591199; гореща линия 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна на цената на един градски разговор)

ВЕЧЕ ОДОБРЕН ЗА ЛЕЧЕНИЕ ОТ 1Л НА мПДАК

СХЕМАТА ЗА 1Л С ONIVYDE®



СХЕМАТА ЗА 1Л с ONIVYDE® осигурява висока ефективност наред с контролируем профил на безопасност при пациенти с мПДАК, при едновременно запазване на качеството на живот.[1-3]

ONIVYDE® пегилиран липозомен иринотекан е показан:
- в комбинация с оксалиплатин, 5-флуороурацил (5-FU) и левковорин (LV) за лечение от първа линия на възрастни пациенти с метастазирал аденокарцином на панкреаса;
- в комбинация с 5-FU и LV за лечение на метастазирал аденокарцином на панкреаса при възрастни пациенти с прогресия след лечение, основано на гемцитабин.[1]

ONIVYDE® не е оценяван и не е показан за лечение на деца под 18 години.

Илюстрацията е по Wainberg et al 2023[2]

1. ONIVYDE® КХП. **2.** Wainberg ZA et al. *Lancet.* 2023;402(10409):1272-1281. **3.** Melisi D et al. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl 2):S895-S924.

За повече информация за ONIVYDE® и неговия профил на безопасност, сканирайте QR-кода по-долу за достъп до КХП:

Абревиатури: 1Л, първа линия; mOS, медианна обща преживяемост; мПДАК, метастатичен Панкреасен Дуктален Адено Карцином; mPFS, медианна преживяемост без прогресия; ONIVYDE® схема за 1Л с липозомален иринотекан в комбинация с оксалиплатина, 5-флуороурацил и левковорин; ORR, честота на общ отговор.

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

За допълнителна информация: Сервие Медикал ЕООД, София 1000, бул. „Цар Освободител" № 14, тел.: 02/921 57 00, факс: 02/921 57 50, e-mail: office.bulgaria@servier.com.

Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция при употреба на продукт на Сервие, моля, свържете се с нас на e-mail: pharmacovigilance.bg@servier.com, тел.: 02/921 57 55; или факс: 02/921 57 38.

SERVIER
moved by you

onivyde®
pegylated liposomal irinotecan

ИАЛ 48655/24.11.2025

NUBEQA®
(darolutamide) 300 mg tablets

В лечението на mHSPC или nmCRPC

NUBEQA®: МОЩЕН. ПОНОСИМ.[1-4]



***Изберете NUBEQA за комбинация от мощна ефективност и доказана поносимост.*[1-4]**

NUBEQA значително подобрява rPFS с 46% намаляване на риска от прогресия или смърт и понижава нивата на преустановяване на лечението в сравнение с плацебо при mHSPC[4]*

*ARANOTE: NUBEQA + ADT срещу ADT самостоятелно.[4]

ADT = андрогенна депривационна терапия; mHSPC = метастатичен хормоночувствителен простатен карцином; nmCRPC = неметастатичен кастрационно резистентен простатен карцином;
rPFS = преживяемост свободна от радиологична прогресия.

References: 1. NUBEQA КХП 24.10.2025. **2.** Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1132-1142. **3.** Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med. 2020;383(11):1040-1049. **4.** Saad F, Vjaters E, Shore N, et al. Darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase III ARANOTE trial. J Clin Oncol. 2024;42(36):4271-4281.

BAYER

NUBEQA 300 mg филмирани таблетки
Лекарствен продукт по лекарско предписание за лица над 18 години. Съдържа даролутамид (darolutamide).
Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате: Nubeqa, INN-darolutamide.
Притежател на разрешението за употреба: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия
За контакти: Байер България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 115М, сграда D, Партер;
тел.: +359 2 42 47 280

PP-NUB-BG-0167-1; ИАЛ-44173/27.10.2025 г.

САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

ЕДНА ИСКРА Е ДОСТАТЪЧНА, ЗА ДА РАЗПАЛИ ОГЪНЯ

KISQALI®
ribociclib 200 мг таблетки



Само една останала ракова клетка може да промени всичко. Терапевтичните решения в ранните стадии са ключови за дългосрочния контрол.[1,2]

Източници:
1. Recurrent Cancer: When Cancer Comes Back. National Cancer Institute. https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer; Accessed 11 March, 2026
2. https://www.breastcancer.org/types/recurrent; Accessed 11 March, 2026

Kisqali 200 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа рибоциклиб сукцинат, еквивалентенна 200 mg рибоциклиб (ribociclib).
Лекарството се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди предписване, моля запознайте се с пълния текст на кратката характеристика на продукта при сканиране на QR кода.
Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu
Притежател на разрешението за употреба: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия

Новартис България ЕООД
Експо 2000, стр. 4, ет. 4
бул. „Никола Вапцаров“ № 55
тел.: 02 4899 828, факс: 02 4899 829

NOVARTIS

KIS LOGO Mar-2026
ИАЛ-10981-11.3.2026 г. FA-11622237

Сега реимбурсиран

Само за медицински специалисти

VYLOY™
zolbetuximab

Нова цел.
Нова терапия.

Появи се **нов начин за лечение на напреднал*рак на стомаха / GEJ[1].**



Claudin 18.2 е биомаркер, който се открива при приблизително 1 от 3 пациенти с напреднал* аденокарцином на стомаха / GEJ - и VYLOY е единственото одобрено моноклонално антитяло, което е насочено срещу него[1-3].

значително ПОДОБРЕНА преживяемост

- ***Медианата на преживяемостта без прогресия (PFS)** е **11,0 месеца** с VYLOY + mFOLFOX6 спрямо **8,9 месеца** само с mFOLFOX6 (HR=0,734 (0,591; 0,910)) в проучване фаза 3 (първична крайна точка)[1]*
- ***Медианата на общата преживяемост (OS)** е **18,2 месеца** с VYLOY + mFOLFOX6 спрямо **15,6 месеца** само с mFOLFOX6 (HR=0,784 (0,644; 0,954), вторична крайна точка)[1]*

Дизайн на проучването: SPOTLIGHT е глобално, многоцентрово, двойно сляпо проучване фаза 3, което включва пациенти с Claudin 18.2-положителен, ‡HER2-отрицателен, локално авансирал нерезектабилен или метастатичен рак на стомаха или на гастро-езофагеалната връзка. Пациентите са рандомизирани да получават VYLOY плюс mFOLFOX6 (комбиниран режим на оксалиплатин, фолинова киселина и флуороурацил; n=283) или плацебо плюс mFOLFOX6 (n=282) като лечение от първа линия. Първичната крайна точка сравнява преживяемостта без прогресия между отделните терапевтични рамена. Ключовите вторични крайни точки включват обща преживяемост (сравнена между отделните терапевтични рамена)[1].

*локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен HER2-отрицателен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка чиито тумори са положителни за Claudin (CLDN) 18.2. †Въз основа на оценките от две глобални клинични изпитвания фаза 3, 38% от пациентите с локално напреднал нерезектабилен или mG/GEJ аденокарцином са Claudin 18.2+ (Claudin 18.2 положителни)[2,3] ‡CLDN18.2+: дефиниран като ≥75% от туморните клетки, демонстриращи умерено до силно мембранно оцветяване на CLDN18 чрез имунохистохимия (IHC)[2,3].

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Vyloy (zolbetuximab) 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Vyloy (zolbetuximab) 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Терапевтични показания: Vyloy, в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен HER2-отрицателен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка (gastro-oesophageal junction GEJ), чиито тумори са положителни за Claudin (CLDN) 18.2.
Притежател на разрешението за употреба: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Нидерландия
Номера на разрешението за употреба: EU/1/24/1856/001-003
Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди да предпишете това лекарство, моля, запознайте се с пълната Кратка характеристика на продукта, която съдържа цялата информация за лекарствения продукт.
За пълна информация: АСТЕЛАС ФАРМА ЕООД, бул. Г. М. Димитров № 59, ЕнВи Тауър, ет. 7, София 1700, България, тел.: 02 8625372
Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена в пълната кратка характеристика на продукта на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu **и е достъпна при сканиране на QR кода или на:**
https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_bg.pdf
За допълнителна информация относно лекарствените продукти на Астелас, моля изпратете запитване на адрес: medinfo.est-m@astellas.com Нежеланите лекарствени реакции трябва да се докладват. Съобщавайте за нежелани лекарствени реакции на Astellas чрез email до: pharmacovigilance_bg@astellas.com, по факс на +359 (0)2 862 53 77, или се свържете с офиса на Astellas локално. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

КХП Vyloy

СКАНИРАЙТЕ, ЗА ДА НАМЕРИТЕ ПОВЕЧЕ ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРОДУКТА

Референции: 1. Последно одобрена кратка характеристика на продукта Vyloy. **2.** Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomized, doubleblind, phase 3 trial. Lancet (Epub ahead of print) 04-14-2023. **3.** Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med (Epub) 07-31-2023.

astellas ONCOLOGY

© 2026 Astellas Pharma Inc. Всички права запазени. MAT-BG-ZOL-2025-00004 / Дата на изготвяне: януари 2026

pAC/АГЕВ

IMFINZI®
durvalumab
50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

AstraZeneca

Лечение с цел излекуване при pAC/АГЕВ

ИЗПИТВАНЕТО MATTERHORN: НОВА IO-КОМБИНАЦИЯ, КОЯТО ЗНАЧИМО ПОДОБРЯВА EFS и OS*



IMFINZI е регистрирана търговска марка. ©2026 AstraZeneca. Всички права запазени.

OS = обща преживяемост; EFS = преживяемост без събитие; FLOT = 5-флуороурацил (5-FU) + леуковорин (фолинова киселина) + оксалиплатин + доцетаксел; PD-L1 = програмиран лиганд на клетъчната смърт ; pAC/АГЕВ = резектабилен аденокарцином на стомаха/гастроезофагеалната връзка [1]

*MATTERHORN с IMFINZI + FLOT е първият имунно-базиран периоперативен режим, който значимо удължава OS и EFS спрямо Placebo + FLOT при резектабилен аденокарцином на стомаха (AC) или гастроезофагеалната връзка (АГЕВ); ЗНАЧИМА ПРЕЖИВЯЕМОСТ БЕЗ СЪБИТИЕ: 29% намаление на риска от събитие (рецидив, прогресия или смърт) в рамото с IMFINZI + FLOT спрямо Placebo + FLOT (HR=0.71; 95% CI: 0.58–0.86; *P*<0.001)[1]; ЗНАЧИМА ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ: 22% намаление на риска от смърт в рамото с IMFINZI + FLOT спрямо Placebo + FLOT (HR=0.78; 95% CI: 0.63–0.96; *P*=0.021). Медианата на общата преживяемост (OS) не е достигната и в двете рамене към момента на анализа (95% CI: NR–NR), като тенденцията благоприятства комбинираното лечение с IMFINZI + FLOT. [2]; ПОЗНАТ ПРОФИЛ НА БЕЗОПАСНОСТ: Наблюдаваният профил на безопасност при IMFINZI + FLOT съответства на известните профили на безопасност на всеки от компонентите на режима.[1] ; АДАПТИВНОСТ: В проучването MATTERHORN IMFINZI може да бъде продължен, ако FLOT или който и да е негов компонент е модифициран или прекратен по причини, различни от прогресия или рецидив на заболяването.[1]

Само за медицински специалисти.

AstraZeneca забранява промотирането на неприлагани (нерегистрирани/неодобрени) показания на лекарствени продукти и спазва всички приложими закони, разпоредби и вътрешни политики.

Кратка характеристика на продукта (КХП) и Информация за предписване за продуктите на AstraZeneca могат да бъдат получени от представител на AstraZeneca.

Преди предписване, моля, прочетете цялата Кратка характеристика на продукта.

Нежеланите лекарствени реакции следва да се съобщават. Медицинските специалисти се приканват да докладват всяко нежелано събитие чрез националната система за съобщаване. Нежеланите събития следва да бъдат съобщавани и на AstraZeneca чрез посещение на: https://contactazmedical.astrazeneca.com

Лекарственият продукт IMFINZI се отпуска по лекарско предписание. Преди да предпишете IMFINZI, моля, консултирайте се с кратката характеристика на продукта (КХП), която е достъпна при сканиране на QR кода.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за АстраЗенека. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, ако междувременно е настъпила бременност или ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля, свържете се с нас на тел. +359 2 44 55 000 или съобщете за това директно през платформата https://contactazmedical.astrazeneca.com/.

Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата. За информация относно лекарствените продукти на АстраЗенека можете да се свържете с нас на горепосочения телефон или да зададете своето запитване директно през платформата https://contactazmedical.astrazeneca.com/.

1. YY Janjigian,SA Al-Batran, ZA Wainberg, et al. *N Engl J Med*. 2025;393(3):217-230. doi:10.1056/NEJMoa25037013; 2. J. Tabernero1; S. Al-Batran; Z.A.A. Wainberg et al. Presented at: 2025 ESMO Congress; Berlin, Session LBA81

КХП IMFINZI

BG-12762/05.2026
АстраЗенека България, 1407 София, бул. „Черни връх“ №51, Business Garden Office X, ет. 10, тел. +359 2 44 55 000



Лекарственият продукт IMFINZI се отпуска по лекарско предписание. Преди да предпишете IMFINZI, моля, консултирайте се с кратката характеристика на продукта (КХП), която е достъпна при сканиране на QR кода, както и на https://az.box.com/shared/static/v88qdn6w7y0tdpzi5xbq9ybenunum091.pdf

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за АстраЗенека. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, ако междувременно е настъпила бременност или ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля, свържете се с нас на тел. +359 2 44 55 000 или съобщете за това директно през платформата https://contactazmedical.astrazeneca.com/ . Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата.

За информация относно лекарствените продукти на АстраЗенека можете да се свържете с нас на горепосочения телефон или да зададете своето запитване директно през платформата https://contactazmedical.astrazeneca.com/ .

КХП IMFINZI

BG-12179/02.2026
АстраЗенека България, 1407 София, бул. „Черни връх“ №51, Business Garden Office X, ет. 10,
тел.: +359 2 44 55 000.

AstraZeneca

BRAFTOVI + cetuximab

GUIDELINES ESMO * RECOMMENDATION

Първата и единствена одобрена таргетна терапия за възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином с *BRAF*^{V600E} - мутация, които са получили предходна системна терапия.[1,3]



ЗНАЧИТЕЛНО ПОДОБРЕНА ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ[2,a]

данни от фаза 3 проучване при метастатичен КРК с *BRAF*^{V600E} - мутация

OS

Контрола
(FOLFIRI + cetuximab или irinotecan + cetuximab)
5.9 месеца
(95% CI: 5.1–7.1)

BRAFTOVI + cetuximab
9.3 месеца
(95% CI: 8.0–11.3)

BRAFTOVI + cetuximab
39 % **Намаляване на риска от смърт**
Коефициент на риска (HR) 0.61
(95% CI: 0.48–0.77)
P<0.0001

ИНДИКАЦИЯ: BRAFTOVI е показан в комбинация с cetuximab за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином с BRAF^{V600E}-мутация, които са получили предходна системна терапия. Лекарствен продукт по лекарско предписание. За пълна информация, моля, вижте Кратката характеристика на продукта - последвайте QR кода.

1. Cervantes A, et al. Ann Oncol. 2023;34:10–32. 2. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF ^{V600E} – Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol 2021;39:273–284. 3. BRAFTOVI КХП. 4. Kopetz S, Grothey A,Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E–mutated colorectal cancer.N Engl J Med 2019;381(17):1632–164.

*ESMO Clinical Practice Guidelines for metastatic colorectal cancer, 2025 version. a Актуализиран анализ: медианата на проследяване е била 12.8 месеца.[3,4]

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. "Дамян Груев" N8, 1303 София, тел. +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

Уведомление ИАЛ 9827/04-03-2026 BG-BRH-02-26-2600001

Нежелани реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на „Пиер Фабр България“ ЕООД на гореща линия 0700 10 355, email: pharmacovigilance.contactpf.bg@pierre-fabre.com. "Пиер Фабр България" ЕООД, бул. България, 49, ет. 4, гр. София

© 2026 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI ® is a trademark of Array BioPharma Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

LABORATOIRES Pierre Fabre
New ways to care

BRAFTOVI (encorafenib)

ПОРАЗИТЕЛНО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ОТ ПЪРВА ЛИНИЯ



7 години
ДЪЛГОСРОЧНИ ПОЛЗИ

с

BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

ПОКАЗАНИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С НЕОПЕРАБИЛЕН ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕН МЕЛАНОМ С *BRAF* ^{V600} МУТАЦИЯ[1,2]

COLUMBUS ПРОУЧВАНЕ[3]

PFS
14.9 месеца
(95% CI: 11.0–20.2)

ПРЕЖИВЯЕМОСТ БЕЗ ПРОГРЕСИЯ*

OS
33.6 месеца
(95% CI: 24.6–39.2)

ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ**

MSS
36.8 месеца
(95% CI: 27.7–51.5)

МЕЛАНОМ-СПЕЦИФИЧНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ***

BRAFTOVI® (encorafenib) КХП[1]

MEKTOVI® (binimetinib) КХП[2]

Референции

*PFS (централен преглед) беше първичната крайна точка на проучването COLUMBUS. Медиана на проследяемост от 42.8 месеца при cut-off date Януари 2023 за 7-годишния анализ. В първоначалния анализ (cut-off date: Май 2016), BRAFTOVI® + MEKTOVI® достигат медиана на PFS от 14.9 месеца спрямо 7.3 месеца за vemurafenib (HR=0.54 [95% CI: 0.41–0.71]; p<0.0001).[1,3]

**OS беше вторичната крайна точка на проучването COLUMBUS. Медиана на проследяемост от 97.4 месеца при cut-off date Януари 2023 за 7-годишния анализ. В първоначалния анализ (cut-off date: ноември 2017), BRAFTOVI® + MEKTOVI® достигат медиана на OS от 33.6 месеца спрямо 16.9 месеца за vemurafenib (HR=0.61 [95% CI: 0.47–0.79]; p<0.0001).[1,3]

***Меланом-специфична преживяемост беше определена като времето от рандомизация до датата на смърт поради проучваното заболяване и цензуриране на смърт, вследствие поради други причини.[3]

1. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, et al. COLUMBUS 7-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with *BRAF* $^{V600E/K}$-mutant melanoma. Eur J Cancer 2024;204:114073

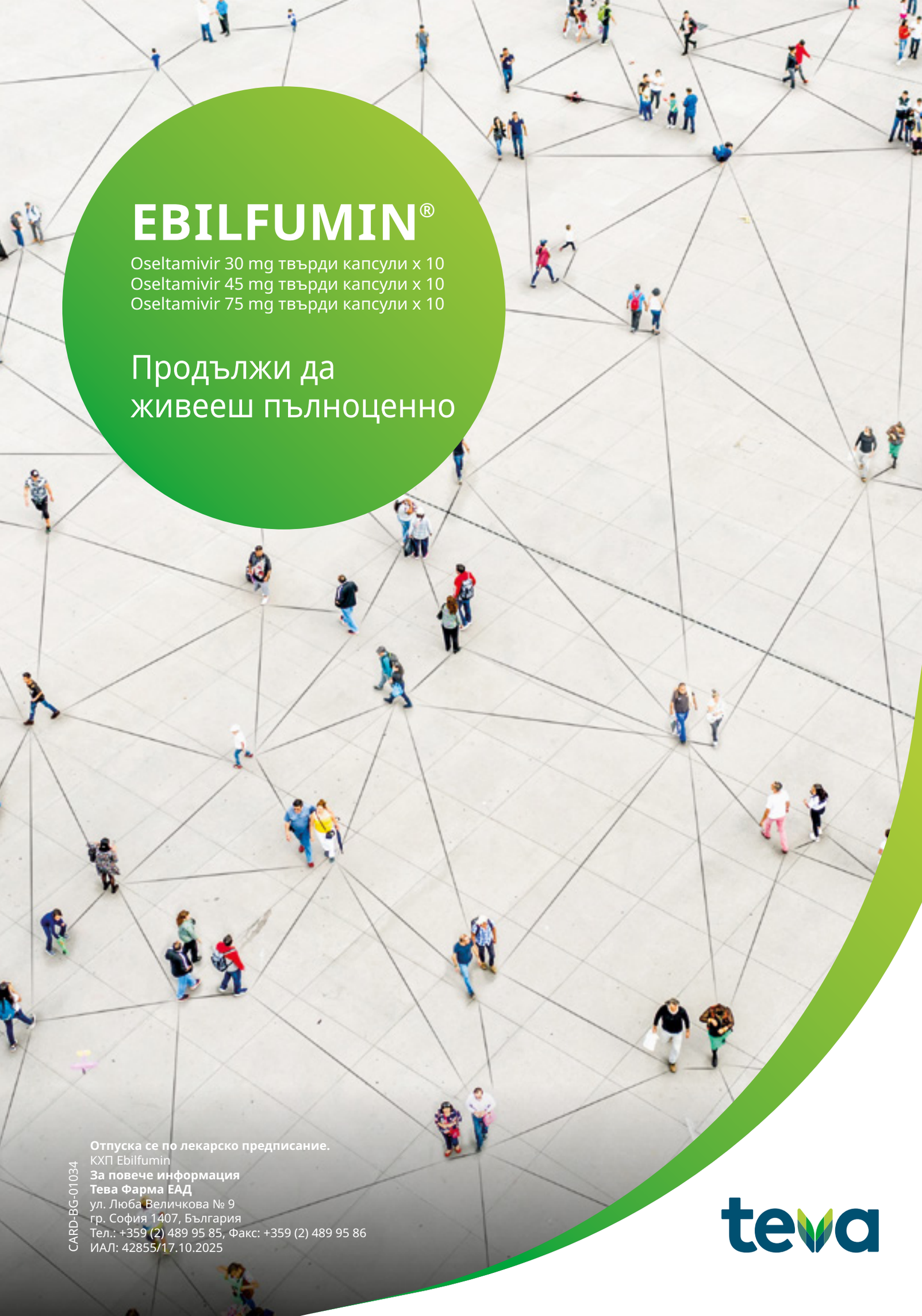
От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. "Дамян Груев" №8, 1303 София, тел. +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg. Нежелани реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на "Пиер Фабр България" ЕООД на горещата линия 0700 10 355, email: pharmacovigilance.contactpf.bg@pierre-fabre.com.

Лекарствени продукти по лекарско предписание за лечение на възрастни пациенти. За пълна информация, моля, вижте Кратките характеристики на продуктите.

Упълномощен представител на "ПФ: "Пиер Фабр България" ЕООД, София, бул. "България" 49, ет.4, тел. 0700 10 355 Уведомление WAT-43091/21.10.2025

© 2026 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.MEKTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

LABORATOIRES Pierre Fabre
New ways to care



EBILFUMIN®

Oseltamivir 30 mg твърди капсули x 10
Oseltamivir 45 mg твърди капсули x 10
Oseltamivir 75 mg твърди капсули x 10

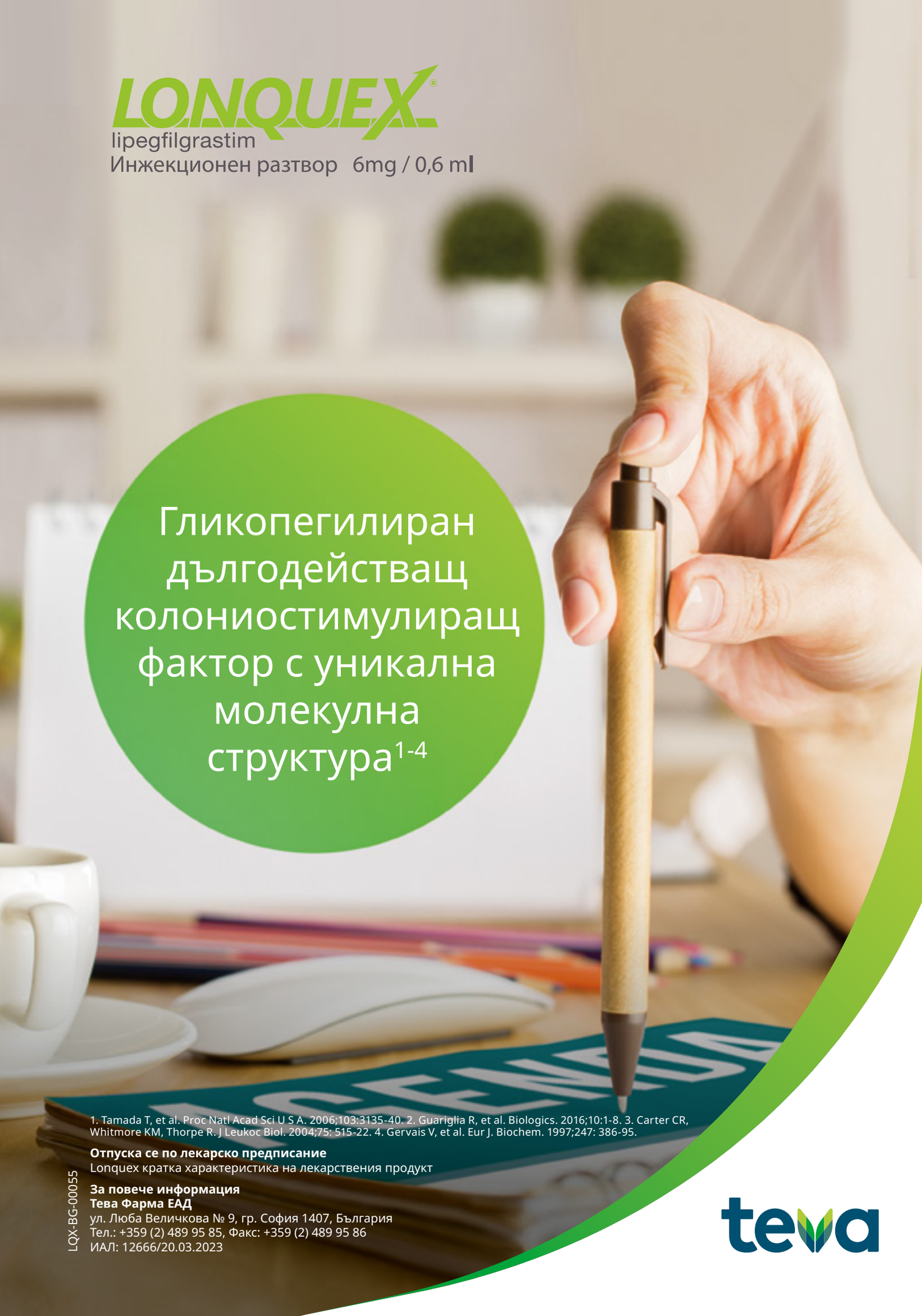
Продължи да живееш пълноценно

Отпуска се по лекарско предписание.
КХП Ebilfumin
За повече информация
Тева Фарма ЕАД
ул. Люба Величкова № 9
гр. София 1407, България
Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86
ИАЛ: 42855/17.10.2025
CARD-BG-01034

LONQUEX®

lipegfilgrastim

Инжекционен разтвор 6mg / 0,6 ml



Гликопегилиран дългодействащ колониостимулиращ фактор с уникална молекулна структура[1-4]

1. Tamada T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:3135-40. 2. Guariglia R, et al. Biologics. 2016;10:1-8. 3. Carter CR, Whitmore KM, Thorpe R. J Leukoc Biol. 2004;75: 515-22. 4. Gervais V, et al. Eur J. Biochem. 1997;247: 386-95.

Отпуска се по лекарско предписание

Lonquex кратка характеристика на лекарствения продукт

За повече информация
Тева Фарма ЕАД
ул. Люба Величкова № 9, гр. София 1407, България
Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86

ИАЛ: 12666/20.03.2023

LQX-BG-00055

teva

Pazenir® 5 mg/ml

Paclitaxel свързан с албумин под формата на наночастици

да продължиш своят път



Отпуска се по лекарско предписание.
КХП Pazenir
За повече информация
Тева Фарма ЕАД
ул. Люба Величкова № 9, гр. София 1407, България
Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86
IAL: 8499/24.02.2026

ONC-BG-00012



Prima D3®

cholecalciferol 5 600 IU soft capsules x 12
cholecalciferol 20 000 IU soft capsules x 4

Със силата на слънцето

Отпуска се по лекарско предписание
КХП Прима D3
Пълните КХП могат да бъдат намерени на www.teva.bg
За повече информация
Тева Фарма ЕАД
1407 София, ул. Люба Величкова 9, тел.: 02 489 95 85
ИАЛ: 24290/03.06.2024

CARD-BG-00725

teva

Напредък в лечението на mCRC[1]

Преосмисляне на преживяемостта

Fruzaqla
(fruquintinib) capsules



Първата и единствена перорална таргетна терапия, разрешена за употреба при mCRC, независимо от мутационния статус, от повече от десетилетие[2-6]

Във FRESCO-2 FRUZAQLA® (fruquintinib) + BSC са довели до статистически значимо подобрение на общата преживяемост в сравнение с плацебо + BSC (7,4 спрямо 4,8 месеца, разлика 2,6-месеца); HR=0,66 (95% CI: (0,55-0,80); P<0,001[2,5]

Най-честите нежелани реакции са хипертония (49,3%), анорексия (35,6%), протеинурия, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES), хипотиреоидизъм, дисфония, диария и астения[2]

BSC = най-добрата поддържаща терапия; CI = доверителен интервал; EGFR = рецептор на епидермалния растежен фактор; HR=коефициент на риска; VEGF = съдов ендотелен растежен фактор.

ПОКАЗАНИЕ
FRUZAQLA като монотерапия е показана за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (metastatic colorectal cancer, mCRC), които преди това са лекувани с налични стандартни терапии, включително химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства, и които са лекувани до прогресия на заболяването или до развитие на непоносимост към лечението с трифлуридин/типирацил или регорафениб.[2]

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8 в КХП.

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за този лекарствен продукт чрез национална система за съобщаване в: Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), ул. Дамян Груев № 8, 1303, София, Р. България, т.: +359 2 8903 417, ф.: +359 2 8903 434 e-mail: bda@bda.bg .
Притежател на разрешението за употреба: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ирландия
Подробна информация за този лекарствен продукт може да получите от представителя на притежателя на разрешението за употреба в България (Такеда България ЕООД, София, пк 1404, бул. България 69, бизнес сграда Инфинити, ет. 13, тел +3592 9582736) или на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. FRUZAQLA. Summary of product characteristics. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch; 2024. **2.** Leach B. FDA approves regorafenib for advanced colorectal cancer. OncLive. September 27, 2012. Accessed May 13, 2025. https://www.onclive. com/view/fda-approves-regorafenib-for-advanced-colorectal-cancer. **3.** Colorectal cancer: types of treatment. American Society of Clinical Oncology. Accessed February 14. 2024. https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/types-treatment. **4.** Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al; FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023; 402(10395):41-53. **5.** Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-2496. **6.** Sobrero A, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with fruquintinib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. Poster presented at: ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium; January 19-21. 2023; San Francisco, CA.

Fruzaqla® (fruquintinib). Кратка характеристика на продукта.
Достъпна на: https://www.ema.europa.eu/bg/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_bg.pdf

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

Takeda | ONCOLOGY

TAKEDA и Takeda са регистрирани търговски марки на Takeda Pharmaceutical Company Limited.
FRUZAQLA и са търговски марки на HUTCHMED Group Enterprises Limited, използвани под лиценз.
© 2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всички права запазени.

C-APROM/BG/FRZ/0009 | Дата на изготвяне: октомври 2025 | ИАЛ-44631/30.10.2025


abbvie

VERZENIOS -
НОВИ ДАННИ ЗА ОБЩА ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Verzenios abemaciclib
A Lilly Medicine

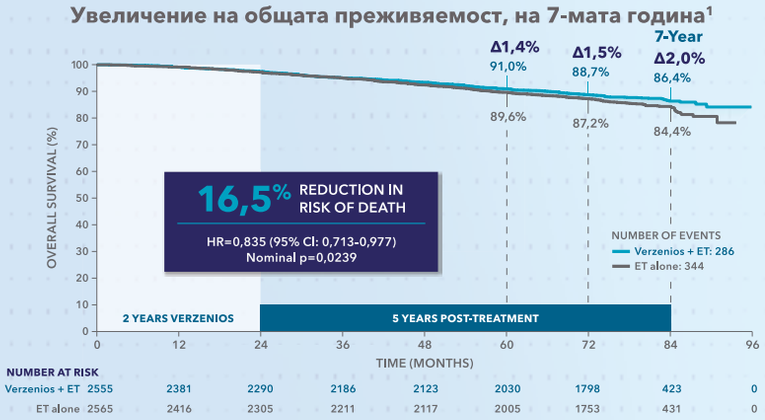
ТЯ Е С БЪДЕЩЕ, БЕЗ РЕЦИДИВ



При HR+, HER2- EBC, с ангажиране на лимфни възли и висок риск **е доказано, че само Verzenios увеличава преживяемостта** и осигурява дълготрайна защита от рецидив с 2 години лечение, така че можете **да й предоставите бъдеще с възможности**[†,1-5]

Verzenios е единственият CDK4/6 инхибитор с доказана полза за обща преживяемост в лечебен етап и 2 години лечение[*,†,1,4]

Увеличение на общата преживяемост, на 7-мата година[1]



NUMBER AT RISK									
Verzenios + ET	2555	2381	2290	2186	2123	2030	1798	423	0
ET alone	2565	2416	2305	2211	2117	2005	1753	431	0

Verzenios осигурява 7 години устойчиво подобрение на IDFS и 2 години лечение[*,2]

- At the 4-year IDFS analysis, 85,5% of patients remained recurrence free with Verzenios + ET vs 78,6% with ET alone (HR=0,65 [95% CI: 0,57-0,75])[6]
- At the 7-year IDFS analysis, 77,0% of patients remained recurrence-free with Verzenios + ET vs 70,1% with ET alone (HR=0,726 [95% CI: 0,648-0,815]; nominal p<0,0001).[2]

Терапевтични показания[5]

Ранен рак на млечната жлеза

Verzenios в комбинация с ендокринна терапия е показан за адювантна терапия на възрастни пациенти с положителен за хормонален рецептор (hormone receptor, HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), ранен рак на млечната жлеза, с ангажиране на аксиларни лимфни възли, с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1).
При жени в пре- или в перименопауза, ендокринната терапия с ароматазен инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).

Напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза

Verzenios е показан за лечение на жени с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза: в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант като начална ендокринно-базирана терапия, или при жени, получавали преди това ендокринна терапия.
При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на лутеинезиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

[†]Статистически значима полза за OS се наблюдава в ITT популацията. След регулаторна консултация при първичния анализ на IDFS, планът за анализ на OS е изменен, за да се увеличи броят крайните събития от 390 на 650, за да се гарантира ≥5-годишно проследяване. Verzenios е одобрен за кохорта 1 (91% от ITT); Анализът на OS в тази субпопулация не е алфа-контролиран.[1,3]

Съкращения:
AI: ароматазен инхибитор; CDK4/6: циклин-зависима киназа 4 и 6; CI: доверителен интервал; EBC: ранен рак на гърдата; ET: ендокринна терапия; HER2-: рецептор на човешкия епидермален растежен фактор 2-отрицателен; HR:коефициент на риск; HR+: положителен хормонален рецептор; IDFS: преживяемост без инвазивно заболяване; ITT: Intent to treat; OS: обща преживяемост

References:
1. 1. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with Abemaciclib in early breast cancer. Ann Oncol. 2025. DOI: 1.1016/j.annonc.2025.10.005. **2.** Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with Abemaciclib in early breast cancer. Ann Oncol. 2025. DOI: 1.1016/j.annonc.2025.10.005. **3.** Rastogi P et al. J Clin Oncol. 2024;42(9):987-93. **4.** Hortobagyi GN et al. Ann Oncol. 2025;36(2):149-57. **5.** Verzenios Кратка Характеристика на Продукта 29.01.2026. **6.** Johnston SRD et al. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90.

Важна забележка. Този материал е предназначен само за медицински специалисти. Лекарствен продукт. Отпуска се по лекарско предписание.
За допълнителна информация, моля прочетете последната одобрена Кратка характеристика на продукта на сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) www.ema.europa.eu или се свържете с нас на посочения адрес.

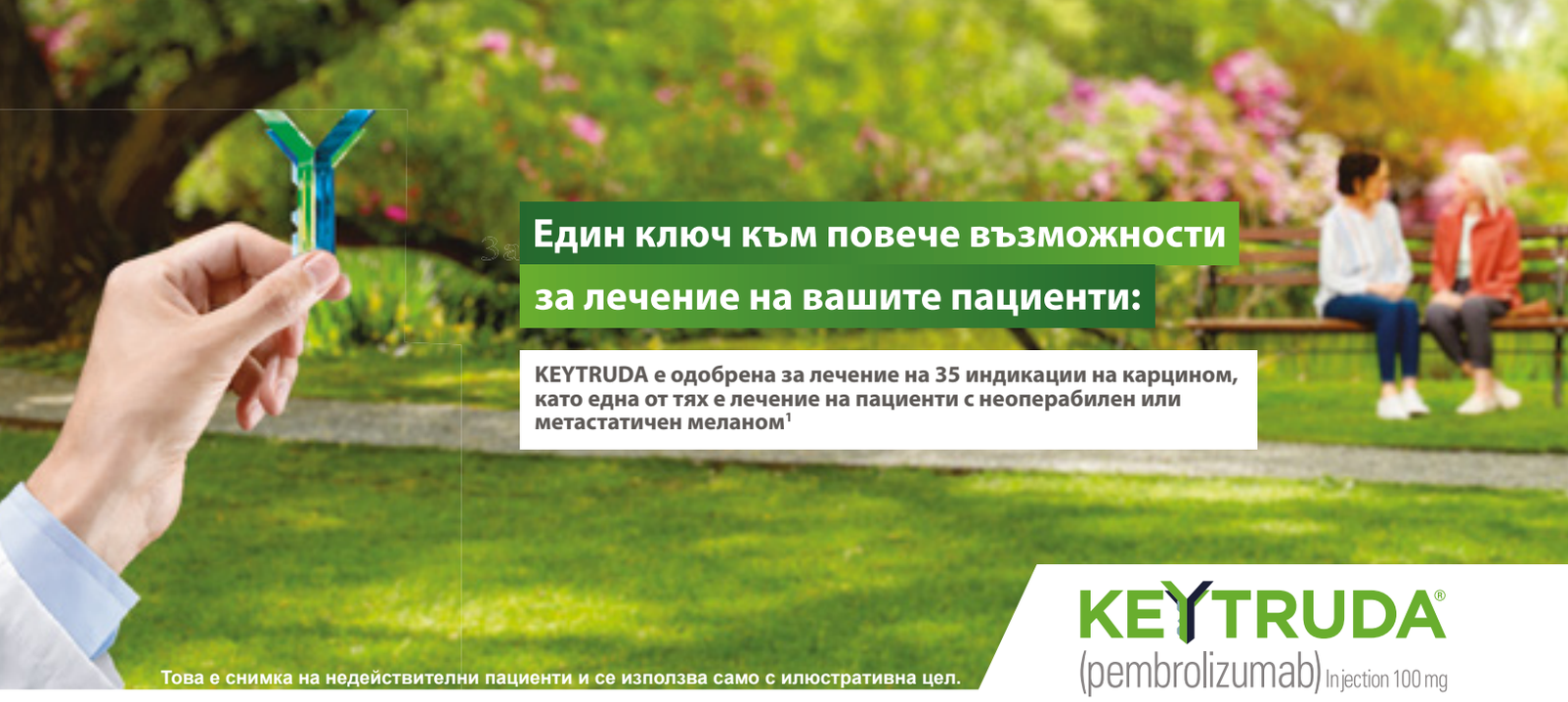
ТП Ели Лили (Суис) АД България, гр. София, п.к.1407, България, Бул. "Филип Кутев" 14, Гора Офис, етаж 3, офис 401

PP-AL-BG-0592 / Март 2026.

© 2026 Eli Lilly and Company. ИАЛ - 2129

Кратка Характеристика на Продукта

Verzenios abemaciclib
A Lilly Medicine



Един ключ към повече възможности за лечение на вашите пациенти:

KEYTRUDA е одобрена за лечение на 35 индикации на карцином, като една от тях е лечение на пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом[1]

Това е снимка на недействителни пациенти и се използва само с илюстративна цел.

KEYTRUDA® (pembrolizumab) Injection 100 mg

KEYTRUDA Съкратена информация за предписване

Референции: 1. Кейтруда, кратка характеристика на продукта - юни 2026

Повече информация може да намерите в Кратката характеристика на продукта. Електронен адрес: https://spconline.msd-info.net
За допълнителна информация или за да съобщите за нежелана лекарствена реакция използвайте: dpocbulgaria@msd.com

Име на лекарствения продукт: Keytruda (pembrolizumab)

Качествен и количествен състав: Всеки ml концентрат съдържа 25 mg pembrolizumab.

Терапевтични показания: Като монотерапия за лечение на възрастни и юноши на 12 години и по-големи пациенти с: авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен), адювантно лечение на меланом стадий IIB, IIC или III; като монотерапия за адювантно лечение на възрастни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са с висок риск от рецидив след пълна резекция и платина-базирана химиотерапия; в комбинация с платина-базирана химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение за пациенти с операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни; като монотерапия или в комбинация за лечение на възрастни пациенти с: метастатичен или локално авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC), метастатичен (не)сквамозен NSCLC; в комбинация с пеметрексед и химиотерапия с платина за лечение от първа линия на неоперабилен неепителоиден малигнен плеврален мезотелиом при възрастни; като монотерапия при рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи; като монотерапия при локално авансирал или метастатичен уротелен карцином; в комбинация с енфортумаб ведотин за лечение от първа линия на неоперабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни; в комбинация с енфортумаб ведотин като неоадювантно лечение и след това продължен след радикална цистектомия като адювантно лечение, за лечение на възрастни с операбилен мускулно-инвазивен уротелен карцином (MIBC), които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия; като монотерапия за неоадювантно лечение на операбилен локално авансирал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията, продължено като адювантно лечение в комбинация с лъчетерапия, със или без съпътстващо приложение на цисплатин, и след това като монотерапия при възрасни; като монотерапия или в комбинация при рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията; в комбинация при авансирал бъбречноклетъчен карцином (RCC); като монотерапия при адювантно лечение на бъбречноклетъчен карцином; като монотерапия при неоперабилен или метастатичен колоректален карцином (CRC) с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни; в комбинация при локално авансирал неоперабилен или метастатичен карцином на хранопровода при възрастни;в комбинация при локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-негативен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни; в комбинация при локално авансирал неоперабилен или метастатичен карцином на жлъчните пътища при възрастни; в комбинация с химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение след операция, при локално авансирал или ранен стадий на тройнонегативен карцином на гърдата (TNBC) с висок риск от рецидив; в комбинация при локално рецидивиращ неоперабилен или метастатичен TNBC; в комбинация с химиолъчетерапия при локално авансирал цервикален карцином при възрастни, които не са получили предходна дефинитивна терапия; в комбинация при персистиращ, рецидивиращ или метастатичен цервикален карцином; в комбинация при първа линия на първично авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, които са кандидати за системна терапия; в комбинация с ленватиниб при авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни; в комбинация с паклитаксел, със или без бевацизумаб за лечение на платина-резистентен епителен карцином на яйчника, маточната тръба или първичен перитонеален карцином при възрастни, които са получили една или две предходни системни схеми на лечение; като монотерапия при MSI H или dMMR тумори при възрастни с: авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином (прогресирал по време или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия) и неоперабилен или метастатичен карцином на стомаха, тънките черва или жлъчката (прогресирали по време или след поне една предходна терапия).

Дозировка и начин на приложение: Препоръчителната доза Keytruda при възрастни е 200 mg на всеки 3 седмици, или 400 mg на всеки 6 седмици, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Препоръчителната доза KEYTRUDA като монотерапия при педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи с cHL или пациенти на възраст 12 години и по-големи с меланом е 2 mg/kg телесно тегло (до максимум 200 mg) на всеки 3 седмици, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. За употреба в комбинация, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) на съпътстващите терапии. Пациенти, получаващи пембролизумаб за подкожно приложение, могат да преминат към пембролизумаб за интравенозно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи пембролизумаб за интравенозно приложение, могат да преминат към пембролизумаб за подкожно приложение при следващата планирана доза.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Оценка на PD-L1 статуса според добре валидирана и надеждна методология. Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с KEYTRUDA въз основа на MSI H/dMMR туморен статус трябва да се потвърди чрез валидиран тест. При съмнение за имуномедиирани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или за да се изключат други причини. Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуномедиирана нежелана реакция от степен 3 и при всяка имуномедиирана нежелана реакция от степен 4, свързана с токсичност, с изключение на ендокринопатии, които се контролират със заместващи хормони (вж. точки 4.2 и 4.8 на КХП).

Нежелани лекарствени реакции: Зависят от това дали се провежда моно- или комбинирано лечение. С най-голяма честота са описани: имуномедиирани нежелани реакции, които отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приложението; анемия, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, сърдечна аритмия (включително предсърдно мъждене), миокардит, хипертония, намален апетит, главоболие, дисгеузия, безсъние, периферна невропатия, замаяност, диспнея, кашлица, пневмония, пневмонит, диария, хепатит, коремна болка, гадене, повръщане, запек, обрив, дерматит, алопеция, пруритус, мускулно-скелетна болка, артралгия, миозит, болка в крайниците, умора, астения, оток, пирексия, остро бъбречно увреждане, хипокалиемия, хипонатриемия, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен креатинин в кръвта, повишена липаза.

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие: Не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Употребата на системни кортикостероиди или имуносупресори трябва да се избягва преди началото на приложение на пембролизумаб.

Фертилитет, бременност и кърмене: Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и поне 4 месеца след последната доза пембролизумаб. Пембролизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с пембролизумаб. При кърмене рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен и трябва да се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с пембролизумаб за жената. Липсват клинични данни относно възможните ефекти на пембролизумаб върху фертилитета.

Притежател на разрешението за употреба: Merck Sharp & Dohme B.V.Waarderweg 39 2031 BN Haarlem, Нидерландия

Начин на предписване: Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари, специализирани в лечението на ракови заболявания и в съответствие с официалните препоръки.

MSD

Мерк Шарп и Доум България ЕООД.
София 1407, бул.„Н.Й. Вапцаров” 55, ет.1,
източно крило, сектори Б1 & Б2
тел.: (02) 819 37 37; факс (02) 862 51 96;
e-mail: info-msdbg@msd.com
Всички права запазени.
Copyright ©2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.
All rights reserved.

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
Само за медицински специалисти.
Преди да предпишете Кейтруда, моля консултирайте се с кратката характеристика на продукта.
Начин на отпускане на лекарствения продукт:
Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари, специализирани в лечението на ракови заболявания и в съответствие с официалните препоръки.

Veeva code: **BG-KEY-01942 EXP 07/2027**

ELTA'90
More than Technology

Винаги сте имали потенциала. **Сега имате и решението.**



TruSight Oncology Comprehensive (EU)

Цялостното геномно профилиране (Comprehensive Genomic Profiling, CGP) променя съвременния подход към молекулярната диагностика на онкологичните заболявания. С непрекъснатото нарастване на броя на клинично значимите биомаркери, одобрените таргетни терапии и клиничните изпитвания на нови лекарствени продукти, изследванията, насочени към единични биомаркери, както и таргетираните панели за анализ на ограничен брой мутационни „горещи точки" (hotspot панели), вече не могат да осигурят достатъчно изчерпателна геномна информация. В резултат се повишава рискът от пропускане на клинично значими генетични изменения. Освен това тези методи не позволяват определянето на някои утвърдени или нововъзникващи предиктивни биомаркери за отговор към имунотерапия, като например туморна мутационна тежест (Tumor Mutational Burden, TMB).

Един от най-ефективните подходи за преодоляване на предизвикателствата, свързани с непрекъснато увеличаващия се брой потенциални терапевтични възможности и биомаркери, е ***цялостното геномно профилиране (CGP)***, базирано на ***секвениране от ново поколение (Next-Generation Sequencing, NGS)***. С едно изследване CGP осигурява цялостна молекулярна характеристика на тумора, като анализира стотици биомаркери и предоставя клинично значими резултати, които подпомагат избора на молекулярно насочено лечение и допринасят за подобряване на терапевтичните резултати при пациентите.

TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) е In Vitro диагностично решение за изчерпателно геномно профилиране (CGP) чрез секвениране на стотици туморни онкогени едновременно, консолидиращо множество индивидуални тестове в един панел, минимизира необходимото количество проба и увеличава способността за потенциално идентифициране на драйвър мутации на раковия процес. Изчерпателното геномно профилиране (CGP) позволява откриването на ДНК и РНК варианти и сложни сигнатури на биомаркери, като туморна мутационна тежест (TMB) и микросателитна нестабилност (MSI), генерирайки цялостен геномен профил на тумора на пациента и повишава увереността в осигуряването на правилното решение за лечение.

гр. София, ул. Иван Маринов Йончев No 10 тел: 02 983 9649, факс: 02 983 22 11 e-mail: office@elta90.eu www.elta90.com

BIOVESTIN





ТАЙНАТА НА ЗДРАВЕТО В НАС

1000 пъти повече полезни бактерии

Биовестин е биологически активна хранителна добавка, съдържаща живи бифидобактерии.

Броят на полезните бактерии в 1 ml е 100-1000 пъти по-голям от този при сухи пробиотици.

Всяка бутилка съдържа 10 милиарда бифидобактерии в активна жива форма в естествената метаболитна среда.

Биовестин съдържа живи бактерии в активна форма, докато сухите бактерии са отслабени и пасивни.

Биовестин е активен ВЕДНАГА, работи незабавно и по протежение на целия храносмилателен тракт.

Лиофилизираните бактерии изискват 6-8 часа след приема, за да „ожиеят" в активна форма. Живата форма на **Биовестин** е удобна за дозиране и прием от малки деца, приятна е на вкус.

Бактериите на **Биовестин** не са модифицирани, проверени са и безопасни за човека.

Humano Ltd.

EcoGlia

ЕЖЕДНЕВНО КОГНИТИВНО ЗДРАВЕ

КОГАТО МОЗЪКЪТ Е ПРЕТОВАРЕН

РАЗСЕЯНОСТ · УМСТВЕНА УМОРА · „МОЗЪЧНА МЪГЛА“ · НАРУШЕНИЯ В СЪНЯ

Хроничният стрес, недостатъчният сън и постоянният поток от информация могат да затруднят концентрацията и възстановяването.

Светлина в ритъма на мозъка.
EcoGlia използва специално модулирана светлина с честота 40 Hz, свързана с гама-активността на мозъка — бърз мозъчен ритъм, свързан с концентрацията, паметта, обработката на информация и съня.

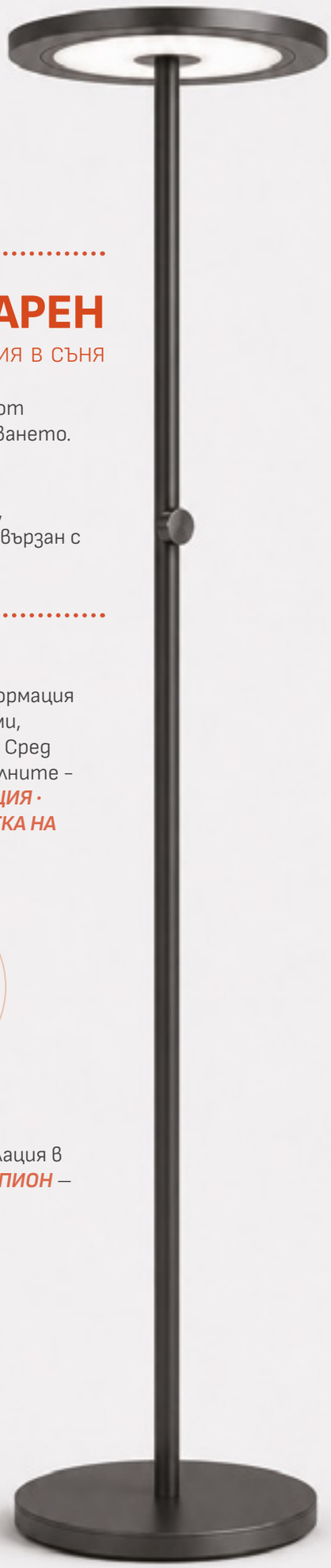


Как действа?
40 Hz = 40 светлинни импулса в секунда. Тези импулси се възприемат от очите и достигат до мозъка, където подпомагат синхронизирането на активността между различни групи нервни клетки. 40 Hz е обект на научен интерес във връзка с подобряването на: ***КОНЦЕНТРАЦИЯ · ПАМЕТ · УЧЕНЕ · ОБРАБОТКА НА ИНФОРМАЦИЯ · ДЪЛБОКА ФАЗА НА СЪНЯ***

Защо точно 40 Hz?
Мозъкът ни обменя информация чрез електрически ритми, наречени мозъчни вълни. Сред най-бързите са гама-вълните - свързани с: ***КОНЦЕНТРАЦИЯ · ПАМЕТ · УЧЕНЕ · ОБРАБОТКА НА ИНФОРМАЦИЯ***



EcoGlia в ежедневието
40 Hz светлинна стимулация в ***НАСТОЛНА ЛАМПА И ЛАМПИОН*** — за ежедневна употреба.

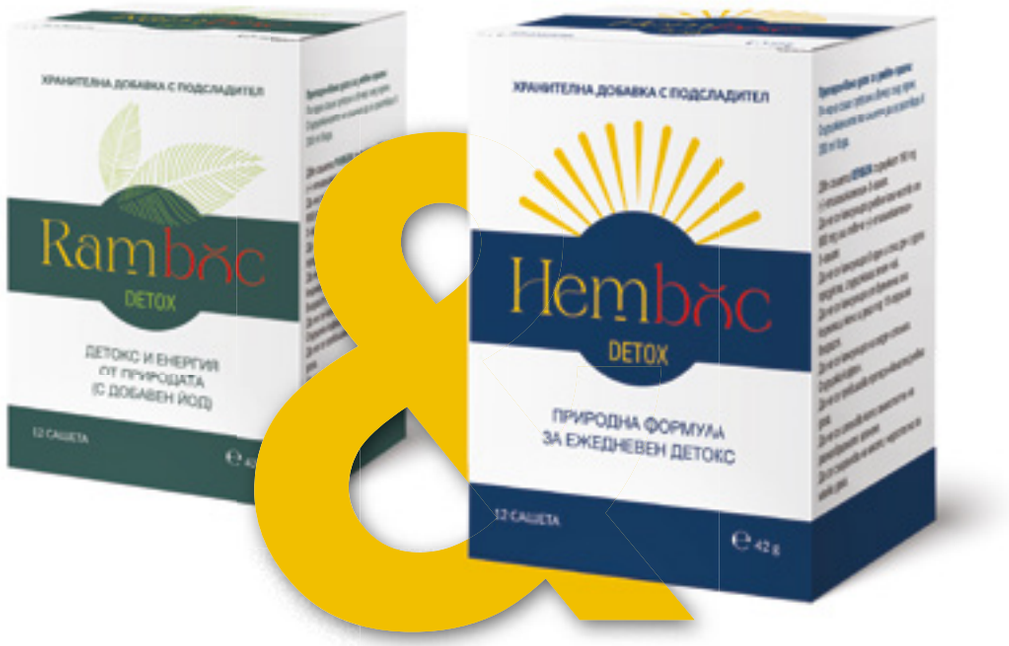


Открийте технологията зад EcoGlia. Сканирайте и научете повече.

Ecopharm

КОМПЛЕКСНА ФОРМУЛА ЗА АНТИОКСИДАНТНА ПОДКРЕПА

RAMBOC



&

HEMBOC

КОМПЛЕКС ОТ ПРИРОДНИ СЪСТАВКИ. АНТИОКСИДАНТНА ПОДКРЕПА. ФОРМУЛА ЗА СЪВРЕМЕННИЯ НАЧИН НА ЖИВОТ.

RAMBOC и HEMBOC са хранителни добавки от природен произход, съчетаващи комплекс от внимателно подбрани растителни екстракти и природни съставки.

АНТИОКСИДАНТНАТА ЗАЩИТА ВЪВ ФОКУСА

Свободните радикали се образуват естествено в хода на нормалните метаболитни процеси, а нивата им могат да бъдат повлияни и от външни фактори като замърсяване, тютюнопушене, радиация и стрес.

При прекомерното им натрупване може да се наруши естественият баланс между свободните радикали и антиоксидантната защита на организма, създавайки условия за оксидативен стрес.

RAMBOC се отличава от **HEMBOC** с допълнителното съдържание на калиев йодит.

КОМПЛЕКС ОТ АКТИВНИ СЪСТАВКИ

- Спирулина – 250 mg
- Екстракт от бял трън – 225 mg
  80% силимарин
- Фулвинова и хуминова киселина – 200 mg
- Екстракт от куркума – 100 mg
  95% куркуминоиди
- Екстракт от цикория – 100 mg
  8% флавони
- Екстракт от черен пипер – 2 mg
  5% пиперин

Сканирайте и научете повече.

Ecopharm

RESVIROL PLUS

200MG ЧИСТ ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛ ВЪВ ВСЯКА КАПСУЛА



РЕСВИРОЛ ПЛЮС Е ХРАНИТЕЛНА ДОБАВКА С ЧИСТА МОНОФОРМУЛА НА РЕСВЕРАТРОЛ. СЪДЪРЖА ВИСОКОКАЧЕСТВЕН ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛ, ПОЛУЧЕН ОТ СТАНДАРТИЗИРАН ЕКСТРАКТ ОТ КОРЕНИТЕ НА ЯПОНСКА ПАЧА ТРЕВА POLYGONUM CUSPIDATUM.

Всяка капсула осигурява 200 mg чист транс-ресвератрол в ясно дозирана и удобна за ежедневен прием форма.

Продуктът е създаден за комплексна антиоксидантна подкрепа и лесно включване в ежедневния режим.

Ресвератролът е природен полифенол, който е обект на активен научен интерес във връзка с процеси, свързани с:

ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС • КЛЕТЪЧНОТО СТАРЕЕНЕ • СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА • ЛИПИДНИЯ И ВЪГЛЕХИДРАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ • ИМУННАТА ФУНКЦИЯ • НЕРВНАТА СИСТЕМА

Сканирайте
и научете повече.

ЧИСТА МОНОФОРМУЛА. 200 MG ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛ. ЯСНО ДОЗИРАНЕ.

Ecopharm

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

Въведение

Онкологичните заболявания представляват една от най-комплексните области на съвременната медицина, където взаимодействието между генетични, молекулярни и имунологични фактори определя, както възникването, така и протичането на неопластичните процеси. В тази динамична научна среда, изследването на редките синдроми и разработването на иновативни терапевтични подходи придобиват особено значение.

Настоящият труд – **„Редки синдроми в онкологията и авангардни терапии в бъдещето“** – има за цел да обедини съвременните познания относно наследствените и паранеопластичните синдроми, както и да представи нови перспективи в областта на таргетните и експериментални терапии. Специален акцент е поставен върху **интраартериалната химиотерапия**, **хронотерапията** и ролята на **MYC гените**, синтетичната биология: нова ера в медицината и онкологията като потенциален терапевтичен и прогностичен инструмент – области, които представляват съществено предизвикателство пред клиничната онкология и транслационните изследвания.

Като научен принос, изданието предлага аналитичен преглед на редки и често подценявани синдроми с онкологична значимост, разглеждайки ги в контекста на съвременните молекулярни механизми и биомедицински иновации. Особен фокус е поставен върху интеграцията на експериментални терапевтични концепции и клиничната им приложимост, като се търси връзката между фундаменталната наука и персонализираното лечение. По този начин трудът цели не само да обогати наличната литература, но и да насочи вниманието към бъдещите посоки в изследването и терапията на злокачествените заболявания.

Учебникът е предназначен за студенти по медицина, специализанти и лекари с интерес към онкологията, молекулярната биология и персонализираната медицина. Той има за задача не само да обобщи актуалните научни постижения, но и да стимулира критично мислене, научен интерес и стремеж към иновативност в клиничната практика.

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

ГЛАВА I

Г. Куртева, П. Куртев , А. Герасимов, Л. Симеонова, Д. Мохаммад-Лазарова, А. Тодоров

НАСЛЕДСТВЕНИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА

Г. КУРТЕВА, П. КУРТЕВ,
А. ГЕРАСИМОВ,
Л. СИМЕОНОВА,
Д. МОХАММАД-ЛАЗАРОВА,
А. ТОДОРОВ

Ракът възниква в резултат на многоетапно взаимодействие на генетични и екологични фактори. Разпознаването на индивиди и семейства с наследствени синдроми на предразположеност към рак и индивиди с висок риск поради фамилно обременяване е от основно значение за диагнозата и лечението и за бъдеща превенция на по-нататъшни ракови заболявания за индивида и неговото семейство.

През последните две десетилетия е постигнат значителен напредък в разбирането ни за генетиката на рака. Фамилното обременяване с рак е познато още от римско време; едва сега обаче започваме да оценяваме истинската роля на генетичните фактори в предразположеността към рак. Тумор-супресорните гени, действащи в съответствие с хипотезата на Кнудсън за двете попадения, са описани за първи път за ретинобластом. (1)Тумор-супресорните гени, BRCA1 и BRCA2, са клонирани след анализ на геномната връзка през 90-те години на миналия век (2,3) след разпознаването на автозомно-доминантното предаване на рак на гърдата и яйчниците в големи семейства.

С развитие на познания за молекулярните пътища, гените в рамките на подходящ биологичен път могат да бъдат директно изследвани в семейства с клъстериране на рак. Този подход с кандидат-гени, илюстриран с диагностициране на мутациите в зародишната линия TP53 при синдрома на Ли-Фраумени,(4) доведе до идентифициране на допълнителни гени за предразположеност. Това е най-значимо при предразположеност към рак на гърдата, с идентифицирането на мутации в гените за поправка на ДНК BRIP1, CHEK2 и PALB2, които водят до умерено повишаване на риска от рак на гърдата (относителен риск 2–4). (5, 6, 7) Тези гени за предразположеност към рак с ниска разпространеност и умерена до висока пенетрантност представляват само малка част от наследствения рак. Появяват се нови доказателства, че по-голямата част от фамилното групиране на някои видове рак може да се обясни с няколко генетични варианта с по-ниска пенетрантност, а през последните години се появиха изследвания за асоциации в целия геном. В тези изследвания, проведени както за рак, така и за други често срещани заболявания, честотата на определен вариант се сравнява като случаи и контроли. С подробни карти на човешкия геном, включително карти на еднонуклеотидни полиморфизми (промяна на една база в ДНК), може да се извърши обширен анализ на хиляди често срещани варианти в генома, между случаи и контроли. В големи изследвания случай-контрола се разпознават асоциации между често срещани варианти и заболяване, въпреки, че на практика всеки вариант е свързан само с малко увеличение на относителния риск от заболяването. Този подход доведе до откриването на често срещани генетични варианти, за които се смята, че действат мултипликативно, за да увеличат податливостта към рак. Това е доказано за рак на гърдата и простатата(8, 9, 10,) но може да се окаже трудно за необясним фамилен рак на яйчниците и ендометриума, тъй като те се срещат по-рядко в общата популация, което прави мащабните изследвания по-малко осъществими.

Следователно, в бъдеще, точната характеристика на риска на индивида за определен вид рак, базирана на панел от генетични полиморфизми, може да бъде постижима.

Диагнозата на наследствените и паранеопластичните онкологични синдроми най-често се поставя въз основа на симптоми, които насочват вниманието към тяхното наличие (Rahner & Steinke, 2008).

Фамилна анамнеза за рак

Изготвянето и правилното тълкуване на медицинското родословие на пациента представлява ключова стъпка в диагностичния процес (Riegert-Johnson et al., 2021). Повечето фамилни ракови синдроми се унаследяват по автозомно-доминантен път и се характеризират с наличие на определен вид рак в последователни поколения, особено когато заболяването се диагностицира в относително млада възраст (Lindor et al., 2008).

Добре известни примери за такива синдроми включват:

- рак на гърдата и яйчниците, свързани с мутации в гена **BRCA1** (Domchek et al., 2010);
- колоректален и ендометриален рак при **синдром на Линч** (Lynch & de la Chapelle, 2003);
- рак на гърдата и сарком при **Li-Fraumeni синдром** (Zbuk & Eng, 2007);
- дифузен стомашен рак и лобуларен рак на гърдата при **наследствен дифузен стомашен рак** (Kaurah & Huntsman, 2010).

Важно е да се отбележи, че появата на рак в по-късна възраст не изключва фамилен раков синдром, тъй като възрастовият диапазон за проявление е широк (Rahner & Steinke, 2008). Също така, положителната фамилна анамнеза не е достатъчна за категорично по-

ставяне на диагноза поради възможността от случайност, особено в големи семейства (Lindor et al., 2008). Околната среда може да играе значителна роля – напр. фамилни случаи на рак на белия дроб при дългогодишни пушачи (O'Neill et al., 2020).

Отрицателната фамилна анамнеза също не изключва синдром. Непълната пенетрантност, малките семейства, липсата на информация, ранна смърт на роднини и *de novo* мутации са фактори, които затрудняват проследимостта (Eng, 1999; Riegert-Johnson et al., 2021).

Пример за това са *de novo* мутации, наблюдавани при фамилна аденоматозна полипоза и множествена ендокринна неоплазия тип 2B (Vogelstein et al., 2013), докато при синдрома на Линч и BRCA1/2 те са рядкост (Domchek et al., 2010; Lynch & de la Chapelle, 2003).

Фамилната анамнеза трябва да бъде проверена с патологични и клинични данни, когато е възможно. Например, разграничаването между бъбречен онкоцитом и светлоклетъчен карцином има значение за генетичната диагноза (Pilarski, 2009). Патологичните доклади могат да покажат характеристики като базално-подобен фенотип или тройна негативен при BRCA1-асоцииран рак на гърдата или наличие на тумор-инфилтриращи лимфоцити при колоректален рак, свързан със синдрома на Линч (Richards et al., 2015; Zbuk & Eng, 2007).

Множествени първични злокачествени тумори

Анамнезата за множество първични злокачествени тумори в комбинации, характерни за фамилни синдроми, и диагностицирани в млада възраст, също е показател за наследствена предразположеност (Riegert-Johnson et al., 2021; Lindor et al., 2008). Възможна е и случайна поява на повече от един тумор, особено при пациенти в типична възраст за спорадичен рак (O'Neill et al., 2020).

Ракови заболявания, индуцирани от терапия (като вторични тумори след лечение на болестта на Ходжкин), могат да маскират генетична предразположеност, например саркоми в облъчени зони при пациенти със синдром на Li-Fraumeni (Zbuk & Eng, 2007).

Наличието на повече от 10 аденоматозни полипа трябва да насочи към **фамилна аденоматозна полипоза** или **MUTYH-свързана полипоза** (Richards et al., 2015). Множествените хамартоматозни полипи от ювенилен или Peutz-Jeghers тип се свързват със специфични синдроми (Eng, 1999; Pilarski, 2009).

Някои доброкачествени кожни образувания са маркери за ракови синдроми:

- дисплastични невуси – **наследствен меланом** (Riegert-Johnson et al., 2021);
- неврофиброми – **неврофиброматоза тип 1** (Zbuk & Eng, 2007);
- трихилемоми – **синдром на Cowden** (Pilarski, 2009);
- акрохордони – **Birt-Hogg-Dubé синдром** (Zbuk & Eng, 2007).

Офталмологични признаци също могат да бъдат полезни: възли на Лиш (NF1), хемангиобластоми (VHL), CHRPE петна (FAP) и др. (Lindor et al., 2008; Eng, 1999).

Редки неоплазми

Някои редки тумори имат повишена вероятност за генетична основа – напр. медуларен карцином на щитовидната жлеза (MEN2, *RET*), хемангиобластоми (VHL), глиобластом в ранна възраст (Li-Fraumeni), паратумори и други (Richards et al., 2015; Zbuk & Eng, 2007).

Виж Таблица 1.

Таблица 1. Редки тумори и свързаните с тях фамилни ракови синдроми

Рядък тумор	**Свързан фамилен синдром**	**Ген(и), участващ(и) в патогенезата**
Медуларен карцином на щитовидната жлеза	Множествена ендокринна неоплазиятип 2 (MEN2)	RET
Ретинобластом	Наследствен ретинобластом	RB1
Хороидеален плексусен карцином	Ли-Фраумени синдром	TP53
Хемангиобластом на ретината или мозъка	Болест на фон Хипел-Линдау (VHL)	VHL
Параганглиоми/феохромоцитоми	Синдроми, свързани със SDHx гени	SDHB, SDHD, SDHC и др.
Тумор на Wilms	Beckwith-Wiedemann синдром, синдром на Denys-Drash	WT1, 11p15.5 (импринтинг регион)

Рядък тумор	Свързан фамилен синдром	Ген(и), участващ(и) в патогенезата
Глиобластом в ранна възраст	Ли-Фраумени синдром	TP53
Кожен базалноклетъчен карцином (множествен)	Синдром на базалноклетъчен невус (Gorlin синдром)	PTCH1, SUFU
Кориокарцином на тестисите	Част от карциноми при дисгенезия на гонадите	Разнообразни гени в DSD състояния
Мозъчни медулобластоми	Синдром на Turcot (тип 2)	APC
Карциноиди на тимуса или панкреаса	MEN1	MEN1
Панкреатичен невроендокринен тумор (инсулинома и др.)	MEN1	MEN1
Хамартоматозни полипи в стомашно-чревния тракт	Peutz-Jeghers синдром	STK11 (LKB1)
Тумор на надбъбречната кора	Ли-Фраумени синдром	TP53
Множествени липоми и ангиолипоми	Синдром на Cowden	PTEN
Рядък рак на средното ухо или мастоидния израстък	SDHx-свързани параганглиоми	SDHD, SDHB
Епендимом в детска възраст	NF2-синдром (неврофиброматоза тип 2)	NF2
Папиларен рак на щитовидната жлеза в ранна възраст	Фамилен синдром на дифузен тиреоиден карцином	PTEN, APC (по-рядко)

Вродени аномалии и неонкологични белези

Наличието на вродени аномалии при пациенти с рак е силен индикатор за генетичен синдром. Например, макроцефалията се среща при синдром на Cowden (Pilarski, 2009), а синдроми като Beckwith-Wiedemann (с Wilms тумор) и Fanconi анемия са класически примери за рак в детска възраст, придружен с други особености (Eng, 1999; Zbuk & Eng, 2007).

Кожните признаци (CHRPE, Café-au-lait петна, палмо-плантарни ямки) също имат важна диагностична стойност (Richards et al., 2015). Например, анамнеза за пневмоторакс при пациенти с бъбречен рак трябва да насочи към Birt-Hogg-Dubé синдром (Zbuk & Eng, 2007).

Синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

Синдромът на Peutz-Jeghers (PJS) представлява рядко **автозомно-доминантно** наследствено заболяване, характеризиращо се с **меланотични петна по кожата и лигавиците**, **хамартоматозни полипи** в гастроинтестиналния тракт и **значително повишен риск от развитие на различни видове рак** (Pilarski, 2009; NCCN, 2024).

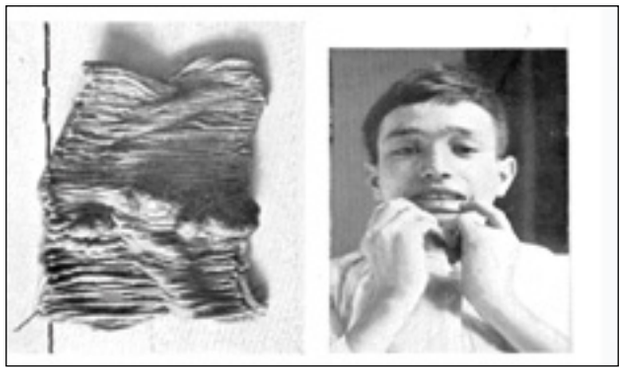
Причинител на синдрома е мутация в гена, кодиращ **серин/треонин киназа 11** – *LKB1*, официално означаван като *STK11* според Human Genome Organization (HUGO) (Eng, 1999; Richards et al., 2015). Локусът на този ген е разположен на хромозома **19p13.3** и беше идентифициран през 1997 г. чрез **сравнителна геномна хибридизация и анализ на загуба на хетерозиготност** (Hemminki et al., 1997; Mehenni et al., 1998).

Исторически сведения

Първото описание на меланотични макули (меланотични петна, MM) при двойка едноядрени близнаци се приписва на **Connor (1895)**, като случаите са илюстрирани от **Hutchinson (1896)** (Jeghers et al., 1949). Единият от близнаците умира на 20-годишна възраст вследствие на чревна инвагинация, а другият – на 52 години от **рак на гърдата**, което вече е ранно доказателство за злокачествен потенциал на синдрома.



През 1921 г. **Johannes Peutz** описва две момчета от едно и също семейство с ММ и **полипи на тънкото черво**, отбелязвайки първата връзка между кожни лезии и гастроинтестинална полипоза (Peutz, 1921). В по-късен труд от 1949 г. **Harold Jeghers** и съавтори публикуват 10 нови случая от няколко семейства и формално утвърждават клиничната картина, по-късно наречена *синдром на Peutz-Jeghers* (Jeghers, McKusick, & Katz, 1949).





Терминът *Peutz-Jeghers syndrome* започва да се използва официално през 1957 г. Исторически материали и публикации, свързани с оригиналните случаи, са достъпни онлайн на сайта на Jeghers (www.jeghers.com/pj_pubmed.aspx), а информация за пациенти и клиницисти се публикува и на **www.peutz-jeghers.com**.

Рискове и еволюция на познанието за раковия риск

Макар **Peutz** да е документирал случай на **ранен аденокарцином на йеюнума** при един от своите пациенти, в продължение на десетилетия съществува научен дебат относно реалния риск от злокачествени заболявания при PJS (Giardiello et al., 1987; Spigelman et al., 1990).

През 1974 г. редакционна статия в *JAMA* оценява **доживотния риск от рак на червата при PJS едва на 2–3%**. Същевременно, съвременни епидемиологични данни показват, че **общият риск от рак при пациенти с PJS достига до 57%** (Hearle et al., 2006). Най-често засяганите органи включват **стомашно-чревния тракт, млечната жлеза, панкреаса, яйчниците и тестисите** (Beggs et al., 2010).

Генетика и диагностика

Генът **LKB1/STK11** остава **единственият до момента идентифициран ген**, отговорен за PJS. Приблизително **75% от пациентите с клинично потвърден синдром** носят мутация в този ген, установима чрез **секвениране и MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** (Riegert-Johnson et al., 2021; Richards et al., 2015).

Забележка: Официалното означение на гена STK11, според Human Gene Nomenclature Committee (HGNC), е достъпно на: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/HGNC:11389

Таблица 2. Диагностични характеристики на синдрома на Peutz-Jeghers (PJS)

Критерий	**Наличие**
Меланотични петна по устни, пръсти, около очите	>95% от пациентите
Хамартоматозни полипи в тънкото черво	90–100%
Мутации в гена STK11/LKB1	~75%
Ранно начало на симптомите (детска възраст)	Често
Повишен риск от рак на стомашно-чревния тракт	Да
Повишен риск от извънстомашно-чревни злокачествени тумори	Да (гърда, яйчници, панкреас и др.)

Патофизиология на синдрома на Peutz-Jeghers (PJS)

Протеинът **LKB1** е серин/треонин киназа, която представлява **единствената известна тумор-супресорна киназа**, участваща в регулирането на клетъчния метаболизъм, поляритет, растеж и апоптоза (Zhang et al., 2006; Zbuk & Eng, 2007). Генът *LKB1* се състои от **10 екзона**, които обхващат около **22,6 kb** геномна ДНК, разположена върху хромозома **19p13.3** (Mehenni et al., 1998). От тези екзони, **девет са кодиращи**, а последният – некодиращ. Известна е само **една транскриптна изоформа**, която кодира **протеин от 433 аминокиселини** (Jenne et al., 1998).

LKB1 е експресиран **широко в епителни тъкани**, миоцити, глиални клетки и клетки на семенните тубули, като **феталните тъкани показват по-висока експресия** в сравнение с тъканите на възрастни индивиди (Hezel & Bardeesy, 2008). Протеинът се локализира основно в **цитоплазмата**, но може да транслокира към ядрото при определени сигнали.

Сравнителен анализ на **аминокиселинната последователност** между различни видове (човек, шимпанзе, куче, плъх, мишка, кокошка, Xenopus, зебра риба, Drosophila) показва **висока еволюционна консервация**, особено в С-терминалната част на киназния домен, където е налице **ядро от 245 аминокиселини**. Сходството между човешкия и миши LKB1 в този регион е 98% идентичност и 99% сходство, а за целия протеин – съответно 89% и 93% (Zhang et al., 2006).

Пациенти с PJS без идентифицируема мутация в LKB1

Приблизително **25% от пациентите с клинично потвърден PJS** не показват откриваеми мутации в *LKB1/STK11*, дори при използване на **секвениране на гена и MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** (Hearle et al., 2006; Riegert-Johnson et al., 2021).

Вероятните причини за липса на откриваема мутация включват:

- **Големи геномни пренареждания** – делеции, дупликации или инверсии, засягащи цели екзони или интергенни области;
- **Мутации в промоторната област** – въпреки че систематично търсене при 33 пациента не установява такива (Mehenni et al., 1998);
- **Интронични мутации** – потенциални, но рядко доказани;
- **Мозаицизъм** – не е описан в публикувани случаи, но има **две непубликувани съобщения** за възможни случаи (Sugarman, Stratakis,)
- **Съществуването на втори PJS локус**, различен от *LKB1* – хипотеза, подкрепена от три линии доказателства (Hemminki et al., 1997; Jenne et al., 1998).

Доказателства за потенциален втори ген (PJS2)

1. Идентифицирани са **три семейства с PJS**, при които не е установена връзка с *LKB1* локуса, както и **едно семейство, показващо връзка с 19p13.4**, но без открита мутация в нито един от анализираните гени (Mehenni et al., 1998).
2. Успеваемостта на секвенирането за откриване на *LKB1* мутации е около **75%**, което оставя значителен брой пациенти без молекулярна диагноза (Riegert-Johnson et al., 2021).
3. При 6-дневен пациент с PJS, анализ на полип идентифицира **хромозомна транслокация** в 19p13.4 – регион, различен от класическия *LKB1* локус (Mehenni et al., 1998).

Въпреки тези данни, досега **не е идентифициран втори причинен ген**. Проведени анализи върху:

- Гени, взаимодействащи с LKB1 (напр. **STRAD, MO25, BRG1, LIP**);
- Протеини, активирани от LKB1 – **семейство MARK** (микротубулно-свързани кинази);
- Кандидат-гени, установени в **животински модели** (напр. **CDX2**) – не са установили патогенни мутации.

Заключение: При пациенти без идентифицируема *LKB1* мутация, **MLPA и нови технологии за структурен анализ на генома** остават водещи инструменти за търсене на големи пренареждания. Прецизното молекулярно определяне на PJS остава предизвикателство при 25% от случаите.

Неоплазия при синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

Патогенезата на неоплазията при фамилните ракови синдроми често се обяснява чрез **модела с два удара**, известен още като **хипотеза на Кнудсен** (Knudson, 1971). При този модел първият „удар“ представлява **наследена герминативна мутация**, а вторият възниква **соматично**, например чрез **загуба на хетерозиготност (LOH)**, **епигенетично заглушаване**, **геномна делеция** или **допълнителна соматична мутация** (Vogelstein et al., 2013).

Интересното при синдрома на Peutz-Jeghers е, че има **данни в подкрепа както на модела с два удара**, така и на **алтернативен модел с един удар (хаплонедостатъчност)** (Shorning et al., 2011; Zhang et al., 2006).

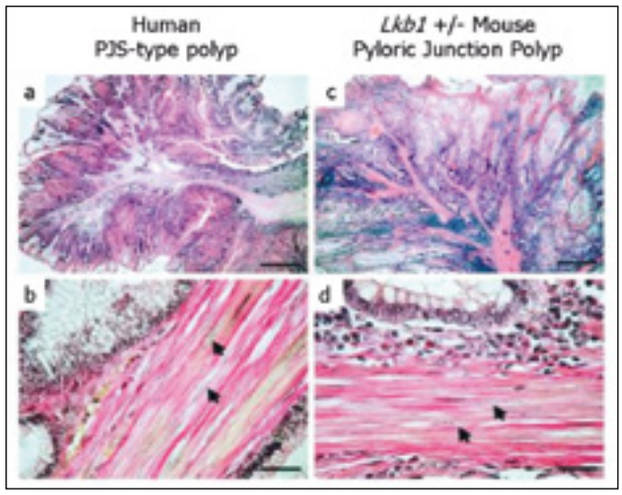
Доказателства за модел с един удар (хаплонедостатъчност)

При миши модели с *Lkb1+/-* генотип, **полипите показват само частична загуба на експресия на Lkb1**, без LOH, което предполага, че самата редукция на гена е достатъчна за образуване на лезии (Bardeesy et al., 2002). Също така, **пълната загуба на експресия** на LKB1 не се наблюдава във всички полипи от пациенти с PJS – LOH е установена само в **част от тях**, което

подкрепя хипотезата, че **хаплонедостатъчност** може да бъде достатъчна в определени контексти (Zhang et al., 2006).

Доказателства за класическия модел с два удара

Обратно, **имунохистохимични анализи** на PJS полипи показват, че **половината от тях демонстрират пълна загуба на LKB1 протеинова експресия**, както и LOH в локуса LKB1 (Shorning et al., 2011). При други полипи, където LOH не е установена, се предполага, че **вторият удар** може да бъде под формата на **соматична мутация или хиперметилиране на промотора** (Jenne et al., 1998).



Панели (a) и (b) са съответно микроскопски изображения с ниско и високо увеличение на полип от тип PJS от пациент с PJS. Панели (c) и (d) са съответно микроскопски изображения с ниско и високо увеличение на полип на пилорната връзка от lkb1 +/- мишка. Стрелките в панели (b) и (d) показват гладкомускулни ядра. Възпроизведено от Rossi and others, Proc Natl Acad Sci USA 2002: 12327–12332.

Прекурсорни лезии и молекулярни пътища: хамартом → карцином

Канцерогенезата при PJS е най-добре проучена за **колоректалния рак**, при който се предполага последователност от тип **хамартом → дисплазия → карцином** – аналогична на класическия модел **аденом → карцином**, описан от Vogelstein (Vogelstein et al., 1988).

При пациенти с PJS, **хамартоматозните полипи** се разглеждат като **прекурсори на злокачествено израждане** (Giardiello et al., 1987). Хистологични изследвания показват:

- наличие на **дисплазия** в по-големи полипи,
- наличие на **карцином in situ** в рамките на полипи,
- отсъствие на злокачествени лезии, независими от полипи (Zbuk & Eng, 2007).

Тези наблюдения поддържат идеята, че с нарастването на полипа, се **натрупват молекулярни изменения**, включително:

- **KRAS мутации**, които настъпват рано,
- последвани от **APC мутации** – аналогично на спорадичната карциногенеза (Beggs et al., 2010).

Алтернативни хипотези за канцерогенеза при PJS

През 2006–2007 г. се представя **алтернативен модел**, при който **загубата на клетъчна полярност**, а не натрупване на мутации, се разглежда като ключов механизъм в патогенезата на PJS полипите (Shorning et al., 2011). Според този модел:

- **хамартоматозната полипоза** не представлява предраково състояние сама по себе си;
- ракът възниква **по отделни, установени онкогенни пътища**, напр. **Wnt/APC/β-катенин**;
- **клетъчното делене е асиметрично**, с разширена прогениторна зона, което променя тъканната хомеостаза.

Тези данни се базират на **анализ на поликлоналност** в PJS полипи – при които липсата на моноклоналност се интерпретира като несъвместима с класическата последователност „хамартом → карцином“.

Забележка: Това не изключва възможността част от полипите все пак да преминават през тази последователност при наличието на вторични събития.

Изводи

При синдрома на Peutz-Jeghers **канцерогенезата е хетерогенен процес**, включващ както **класическа последователност с два удара**, така и **по-специфични механизми като хаплонедостатъчност** и нарушения в клетъчната полярност.

Неоплазията често възниква **в рамките на вече съществуващи полипи**, което оправдава нуждата от **редовно ендоскопско проследяване и резекция на големи лезии**.

Пълното разбиране на **молекулярните събития**, стоящи зад прехода от полип към карцином, все още е в развитие.

Патология

Полипите при синдрома на Peutz-Jeghers (PJS) са **хамартоматозни образувания**, съставени от **дезорганизирана, но нормално изградена тъкан**, типично срещана за гастроинтестиналния тракт (Zbuk & Eng, 2007). Характерната **морфологична особеност**, която позволява разграничаването им от **спорадични хамартоми** или от **хамартоматозни полипи при други синдроми**, е **гладкомускулно ядро**, което се разклонява между жлезите в целия полип (Jass et al., 1988).

Важно е да се подчертае, че **полипите от тип PJS не притежават специфични ендоскопски характерис-**

тики и **надеждното разграничаване** от други полипозни състояния е възможно **само чрез хистопатологично изследване** (Beggs et al., 2010).

Клинична генетика

Мутации в LKB1 при пациенти с PJS

Около **75% от пациентите с PJS имат откриваеми герминативни мутации в гена *LKB1 (STK11)***, който кодира серин/треонин киназа с тумор-супресорна функция (Jenne et al., 1998; Mehenni et al., 1998). От тези мутации:

- приблизително **две трети се откриват чрез директно секвениране**;
- останалата **една трета – чрез MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** (Riegert-Johnson et al., 2021).

Преглед на 145 публикувани *LKB1* мутации показва разнообразие във видовете изменения:

- **34% – големи делеции**;
- **21% – делции (пропуски)**;
- **14.5% – инсерции**;
- **12% – нонсенс мутации**;
- **14% – мутации в splice sites**;
- **4.5% – комплексни събития** като инверсии, геномни пренареждания и комбинирани делеции/инсерции (Hearle et al., 2006).

Интересно е, че **делът на *de novo* мутации при PJS е значително по-висок**, отколкото при други наследствени ракови синдроми. **Около 45% от пациентите с PJS нямат фамилна анамнеза**, в сравнение с **само 15% при фамилна аденоматозна полипоза (FAP)** (Riegert-Johnson et al., 2021; Pilarski, 2009).

Генотип-фенотип корелации

Опитите да се установят **корелации между типа мутация в *LKB1* и клиничния фенотип (генотип/фенотип връзки)** имат за цел да подпомогнат **персонализираното онкологично проследяване**. Засега обаче **не са установени клинично значими корелации**, които да позволяват таргетирани стратегии (Beggs et al., 2010).

Някои изследвания съобщават:

- **повишен риск от рак при трункиращи мутации** (nonsense и frameshift);
- евентуална връзка между **мутации в екзон 6** и риск от холангиокарцином;
- **по-висока честота на LOH** в *LKB1* локуса при полипи на пациенти с вече диагностициран рак (Zhang et al., 2006; Entius et al., 2000).

Все пак, тези наблюдения остават **неконкретизирани за рутинна клинична употреба**, и към момента **проследяването е еднакво независимо от типа мутация**.

Пенетрация, експресивност, мозаицизъм и генетични модификатори

Синдромът на Peutz-Jeghers се характеризира с **висока пенетрация и променлива експресивност**. Документиран е само **един случай на непроникване при доказана *LKB1* мутация** (Hearle et al., 2006). Почти всички пациенти развиват:

- **меланотични макули (MMs)**;
- **характерни чревни полипи**;
- и в по-късен етап – **неоплазии, свързани със синдрома**.

MMs обикновено се проявяват **до първата година** и почти винаги присъстват до **5-годишна възраст** (Zbuk & Eng, 2007). При липса на фамилна анамнеза, MM често се тълкуват като **лунички**, поради което диагнозата може да се забави.

Между **6- и 18-годишна възраст**, повечето пациенти започват да проявяват **симптоми на чревна инвагинация** – подостро или остро, с **коремна болка, гадене, повръщане**. Първоначалната диагноза често се поставя **след хирургична интервенция**, а не поради съмнение за PJS.

Други симптоми при представяне включват:

- **ректално кървене**;
- **пролапс на полипи**;
- **необяснимо анемично състояние** (Beggs et al., 2010).

Таблица 3. Честота на неоплазии при пациенти с PJS (обобщено по органи и възраст на поява)

Локализация на тумора	**Средна възраст на диагностика (години)**	**Кумулативен риск до 60 г.**	**Коментари**
Колоректален рак	43	39%	Най-често срещаната неоплазия при PJS
Рак на тънките черва	37	13%	Включва йеюнални и илеални тумори

Рак на панкреаса	41	36%	Много агресивен ход, препоръчва се скрининг
Рак на гърдата (жени)	37	54%	Сравним риск с BRCA1/2 носители
Рак на стомаха	30–40	29%	Обикновено аденокарцином, често асимптомен
Рак на яйчниците	28	21%	Най-често гранулозна клетка (секреторен тип)
Рак на шийката на матката	34	10%	Обикновено adenoma malignum (особен тип)
Рак на матката (ендометриум)	43	9%	По-рядко срещан, но с висок потенциал за растеж
Сертоли-клетъчен тумор (тестиси)	9	–	Среща се в детска възраст, ендокринно активен
Рак на белия дроб	–	7%	Възможна асоциация при пушачи
Хамартоматозни полипи	Детска възраст	100%	Първична черта на PJS, често води до обструкция

Източници:
Hearle et al., 2006; Giardiello et al., 1987; Beggs et al., 2010; Riegert-Johnson et al., 2021.

Дългосрочна прогноза и качество на живот

Дългосрочната **преживяемост при пациенти с PJS** не е добре документирана в съвременната ера на скрининг и интервенция. В **ретроспективен анализ от 1989 г.**, при 72 пациенти с PJS, **48% са починали от рак до 57-годишна възраст** (Giardiello et al., 1987).

Психосоциалните аспекти също са изследвани. В едно проучване пациентите съобщават:

- **лека депресия**;
- **непокътнато усещане за физическо благополучие**, въпреки хроничността на състоянието (Entius et al., 2000).

Меланотични макули

Меланотичните макули (MMs) представляват една от **основните и ранни клинични характеристики** на синдрома на Peutz-Jeghers (PJS) и обикновено се проявяват **върху и около устните** (Zbuk & Eng, 2007; Hearle et al., 2006). Те се срещат и по **букалната лигавица, върховете на пръстите на ръцете и краката, около очите и ушите, по клепачите, в аногениталната област** и **по твърдото небце** (Giardiello et al., 1987).

В мащабна японска кохорта от пациенти с PJS, честотата на локализацията на MM е както следва (Matsubara et al., 2003):

- **94%** – около устните;
- **65%** – върху букалната лигавица;
- **73%** – по върховете на пръстите на ръцете;
- **62%** – по пръстите на краката;
- **21%** – в други анатомични зони.

Характерно е, че **лицевото разпределение на MMs е обратно на това при луничките (ефилиди)**, поради което в литературата са наричани *ephelides inversae* (Kawasaki et al., 2001). Освен това, **присъствието на макули върху лигавици** (напр. букална лигавица и небце) **позволява разграничаването им от обикновени лунички**, които не се срещат на тези места.

Размерът на макулите обикновено варира между **1 и 5 mm**, като цветът им може да бъде **от мастилено черен до тъмно шоколадов**. В повечето случаи **макулите се появяват до края на първата година от живота** и **почти винаги са налични до 5-годишна възраст**. В редки случаи присъстват още при раждането. При пубертет и в зряла възраст, **макулите избледняват**, а при някои пациенти **напълно изчезват**, поради което **отсъствието на MM при възрастен пациент не изключва диагнозата PJS** (Zbuk & Eng, 2007).

Съществуват значителни индивидуални различия при пациентите по отношение на:

- **локализацията**,
- **интензитета**,
- **времето на поява и изчезване** на MM.

В серия от **170 пациенти с PJS**, двама пациенти с по-

твърдена *LKB1* мутация **нямат видими меланотични макули** (Hearle et al., 2006). Това предполага **непълна експресивност**, **мозаицизъм**, или **слабо изразена пигментация в детството**, която по-късно е изчезнала.

MMs могат да бъдат отстранени **по козметични причини** с **лазерно лечение**, при което се съобщава за добри резултати без риск от злокачествена трансформация (Shin et al., 2012; Lee et al., 2015).

Важно е да се отбележи, че:

- **никога не е документирано преминаване на ММ в меланом или друго злокачествено заболяване**;
- **има съобщения за пациенти с PJS, диагностицирани с меланом**, но **туморите не са били в зоната на макулите** (Zbuk & Eng, 2007);
- **единични случаи на ММ** са наблюдавани върху **псориатични плаки при пациенти с PJS и съпътстващ псориазис** (Kawasaki et al., 2001; Lee et al., 2013).

Диференциална диагноза на ММ

Меланотични макули, подобни на тези при PJS, се наблюдават и при други състояния, като:

1. Синдром на Laugier-Hunziker (LHS):

- ММ върху устните, **по-късна поява в зряла възраст**;
- **липса на фамилна анамнеза**;
- **надлъжна меланохия (пигментация на ноктите)**;
- Не е свързан с рак или гастроинтестинални полипи;
- LKB1 секвениране **не показва мутации** (Wiesner et al., 2004).

2. Изолирана мукокутанна меланотична пигментация (IMMP):

- MMs, наподобяващи тези при PJS;
- Не се съпровожда от гастроинтестинални симптоми;
- **Някои жени с IMMP показват повишен риск от гинекологични неоплазии**, но механизмът е неизвестен (Coulie et al., 2012; Nikiforova et al., 2014).

Назална полипоза и други места на извънчревни полипи

Назална полипоза и назофарингеален карцином при PJS

Въпреки че синдромът на Peutz-Jeghers (PJS) е най-често асоцииран с гастроинтестинални хамартоматозни полипи, **все повече доказателства показват, че полипите могат да възникнат и извън храносмилателния тракт**, включително в **носната кухина** и **назофаринкса** (Zbuk & Eng, 2007; Beggs et al., 2010).

В **неотдавнашно проучване**, **назални полипи са идентифицирани при 8 от 52 (15%) пациенти с потвърден PJS** (Hearle et al., 2006). В друго историческо изследване на родословията, описани от Peutz, **6 от 22 пациенти** също са били диагностицирани с **назална полипоза**.

Още по-значим е фактът, че **трима пациенти с PJS са диагностицирани с назофарингеален карцином** – злокачествено заболяване, което е изключително рядко при общата популация, което повдига въпроси относно **възможна асоциация с подлежащата мутация в *LKB1*** (Giardiello et al., 1987; Zbu

Полипи и неоплазии на жлъчния мехур и жлъчните пътища

Полипи на жлъчния мехур при пациенти със синдром на Peutz-Jeghers

В клинична серия от **72 пациенти с PJS**, **3 души (4.1%)** са диагностицирани с **полипи на жлъчния мехур** (Giardiello et al., 1987). Това състояние е рядко в общата популация, но изглежда по-често сред носителите на *LKB1* мутации, като допълнителна проява на хамартоматозната полипоза, характерна за синдрома.

Документирани са случаи на:

- **обструкция на жлъчния мехур**, изискваща холецистектомия;
- **обструкция на общия жлъчен канал** вследствие на полипозна маса (Hearle et al., 2006).

Рак на жлъчния мехур и жлъчните пътища

При **двама пациенти с PJS е установен рак на жлъчния мехур**, като при единия туморът се развива **в съседство, но не директно в хамартоматозните полипи**, което отново поставя въпроса дали те са прекурсори или съпътстващи находки (Zbuk & Eng, 2007).

Допълнително, **няколко случая на холангиокарцином** (злокачествен тумор на жлъчните пътища) са докладвани при пациенти с PJS, което подсказва възможна, макар и слабо изследвана, връзка между *LKB1* мутации и **каналикуларна канцерогенеза** (Beggs et al., 2010).

Препоръки за клинично поведение

Съгласно публикуваните насоки и клинични практики:

- **Полипи на жлъчния мехур с размер над 10 mm** трябва **да бъдат отстранени чрез холецистектомия**, независимо от симптоматика, поради потенциалния злокачествен риск (Lee et al., 2015).
- **По-малките полипи (<10 mm)** се наблюдават **на 3 и 6 месеца след установяване**, а при **стабилен размер – веднъж годишно**, с **ултразвуково изследва-**

не (NCCN, 2024; Riegert-Johnson et al., 2021).

- При наличие на симптоми или промяна в размера/формата, трябва да се предприемат допълнителни изследвания (ендоскопска ехография, MRCP).

Редки извънчревни локализации на полипи при PJS

Макар основният фокус на синдрома да е гастроинтестиналният тракт, в литературата са документирани **редки случаи на хамартоматозни полипи** в други органи и системи:

- **Уретер** – изолирани случаи на обструкция или хематурия, причинена от полипозна тъкан (Entius et al., 2000);
- **Дихателни пътища** – хамартоматозни полипи в трахеята и бронхите, понякога водещи до задух, кашлица или вторична инфекция (Zbuk & Eng, 2007);
- **Тонзили** – единични случаи с полиповидни лезии, открити инцидентно при отстраняване на сливици или поради хроничен тонзилит.

Макар и редки, тези извънчревни прояви допълнително подчертават **системния характер на синдрома**, при който **мутацията в *LKB1* засяга множество епителни и мезенхимни тъкани**, предразположени към неконтролиран клетъчен растеж.

Полипи тип Peutz-Jeghers (PJS)

Пациентите със синдром на Peutz-Jeghers (PJS) развиват **множество хамартоматозни полипи** в различни части на **стомашно-чревния тракт**. Най-честата анатомична локализация е **йеюнумът**, следван от **илеума, дебелото черво, ректума, стомаха, дванадесетопръстника**, както и по-рядко – **апендикса и хранопровода** (Zbuk & Eng, 2007; Hearle et al., 2006; Beggs et al., 2010).

Клиничната картина и тежестта на полипозата при PJS са **силно вариабилни**:

- Някои пациенти развиват **хиляди дребни полипи**, които покриват почти изцяло лигавицата на тънките черва;
- При други се откриват **само единични или локализирани полипи**, без генерализирана полипоза.

Показания за отстраняване на полипите при PJS

Полипите трябва да бъдат отстранени **преди да предизвикат усложнения**, като:

- **инвагинация** (най-честото остро усложнение при млади пациенти);
- **механична чревна обструкция**;
- **дисплазия или злокачествено израждане**;
- **прекомерно уголемяване**, което прави ендоскопското отстраняване невъзможно (Zbuk & Eng, 2007).

Полипи, локализирани в **стомаха, дуоденума и дебелото черво**, обикновено са **леснодостъпни** и могат да бъдат отстранени чрез **стандартна горна или долна ендоскопия** (Mao et al., 2006; NCCN, 2024).

Инвагинация

Инвагинацията представлява **навлизане на сегмент от черво в съседен дистален сегмент**, най-често **предизвикана от полип**, действащ като водеща точка (lead point). При пациенти с PJS, разпределението на инвагинациите **отразява локализацията на полипите**, с най-висока честота в:

- **йеюнум**;
- **илеум**;
- **колон** (Giardiello et al., 1987; Hearle et al., 2006).

Документирани са и **необичайни форми на инвагинация**, включително:

- **гастродуоденални** инвагинации;
- **двоен и троен тип** – случаи, при които **две или повече инвагинации се случват едновременно**;
- **апендиксна инвагинация**, изключително рядка, но потвърдена при пациенти с PJS;
- **ретроградна инвагинация**, при която проксимален чревен сегмент навлиза в дистален (Kuwada et al., 2011; Kawasaki et al., 2001).

Възраст на поява и клинични особености

Повечето инвагинации се появяват на възраст между 6 и 18 години;

- Най-ранно описаният случай е при **новородено на 15 дни**, а най-късният – при **възрастен на 35 години**;
- Пациентите се представят с **остра или подостра коремна болка, повръщане, анемия или ректално кървене**;
- Симптоматиката често води до **спешна хоспитализация и оперативна интервенция**, което подчертава нуждата от **профилактично ендоскопско премахване на полипи** (Beggs et al., 2010; Lee et al., 2015).

Лечение

Хирургичното лечение е златен стандарт при потвърдена инвагинация;

В някои случаи, особено при ранно диагностицирана частична инвагинация, може да се опита **ендоскопска редукция**, но при пациенти с множество полипи това е технически ограничено (NCCN, 2024).

Риск от злокачествени заболявания при пациенти със синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

Синдромът на Peutz-Jeghers (PJS) е асоцииран със **значително повишен риск от развитие на злокачествени тумори** в множество органи. Най-често засегнатите анатомични локализации включват:

- **дебело черво**,
- **стомах**,
- **тънки черва**,
- **панкреас**,
- **млечна жлеза**,
- **яйчници**, **маточна шийка** и др. (Hearle et al., 2006; Zbuk & Eng, 2007; Beggs et al., 2010).

Кумулативен риск от рак

Най-пълните и актуални данни за онкологичния риск при пациенти с PJS идват от **многоцентрово проучване**, включващо **416 пациенти**, публикувано през 2006 г. (Hearle et al., 2006). Основни резултати от това изследване:

- **Кумулативният риск от развитие на рак до 70-годишна възраст е 85%**, в сравнение с **18% за контролната популация**;
- Между **13% и 15% от пациентите с PJS** ще бъдат диагностицирани с **два или повече независими вида рак** през живота си;
- Средната възраст за първи рак е **42–45 години**, а за втори – **около 50 години**.

Тези данни подчертават нуждата от **интензивно онкологично проследяване** още от ранна възраст и в множество органни системи (NCCN, 2024; Riegert-Johnson et al., 2021).

Редки тумори със специална връзка с PJS

Освен честите солидни тумори, **синдромът на Peutz-Jeghers предразполага към развитието на някои редки и уникални неоплазии**, които практически не се срещат извън този контекст. Те са от особено значение за ранна диагноза и диференциална диагноза при пациенти с нетипична онкопатология.

Аденома малигнум (Adenoma malignum, ADM) на шийката на матката

- Представлява **рядък, силно диференциран муцинозен аденокарцином**, характеризиращ се с **инвазивен растеж, но доброкачествена морфология**, което прави диагнозата трудна (Uehara et al., 2004);
- Среща се почти **изключително при жени с PJS**;
- Често **не се открива чрез стандартен Pap тест**;
- Може да доведе до **водниста левкорея, вагинално кървене и хидрометра**;
- Обикновено **се развива в трета–четвърта декада от живота**.

Тумори на яйчника с пръстеновидни тубули (SCTATs)

- **SCTATs (Sex cord tumors with annular tubules)** са рядък тип **секс-кордно-стромални тумори**, при които пръстеновидната тубулна структура е патогномонична;
- Срещат се при около **20% от жените с PJS**, понякога **заедно с ADM**, което подсказва **обща патогенеза, свързана с LKB1 мутации** (Carney et al., 1995);
- В повечето случаи са **доброкачествени**, но при по-големи размери или атипична хистология се препоръчва **хирургична резекция** и проследяване.

Тестикуларни тумори на Sertoli клетки при мъже с PJS

- При мъже със синдром на Peutz-Jeghers може да се развият **тумори на Sertoli клетки**, хистологично подобни на SCTATs;
- Най-често се откриват **в детска възраст или юношество**, като клиничната презентация може да включва:
  - **гинекомастия** (поради хормонална активност на тумора);
  - **забавено или ранно полово развитие**;
  - **безплодие**;
- Препоръчва се **тестикуларен УЗИ скрининг** още в ранна възраст при мъжки пациенти с потвърден PJS (Hearle et al., 2006; Zbuk & Eng, 2007).

Наблюдение и риск от рак на панкреаса при синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

Ракът на панкреаса е едно от най-сериозните онкологични усложнения при пациенти със синдром на Peutz-Jeghers (PJS). Повече от 90% от **спорадичните** и **асоциираните с PJS** случаи представляват **дуктален аденокарцином на панкреаса**, който има особено **агресивно протичане и лоша прогноза** (Hingorani et al., 2003; Yachida & Iacobuzio-Donahue, 2009).

История и честота

- Първият случай на **панкреасен карцином при пациент с PJS** е докладван още през **1957 г.**, а по-голям брой случаи са описани след **1987 г.** (Spigelman et al., 1989).
- Анализ на публикувани случаи показва, че **85% от пациентите с рак на панкреаса и PJS** са диагностицирани **на възраст над 40 години**, като възрастовият диапазон варира от **16 до 91 години**.

Кумулативният риск от рак на панкреаса при пациенти с PJS е **различно оценяван**:

- Най-цитираната стойност е **до 36–40% риск до 70-годишна възраст**, според проучвания от началото на 2000-те (Hearle et al., 2006; Giardiello et al., 2000).

- Въпреки това, **най-изчерпателното и проспективно многоцентрово проучване** от 2006 г. (n = 416 пациенти) установява **реалистичен доживотен риск от около 11%**.uptodate.com+9PubMed+9PubMed+9. При 147 пациенти с доказани мутации в **LKB1**, участвали в същото изследване, **не е установен нито един случай** на рак на панкреаса (Hearle et al., 2006).
- **Ретроспективен анализ (n = 144)** показва **26% риск от панкреасен карцином** и **32% риск от панкреатобилиарни неоплазми** до 70 г., с RR 76–96 PubMed.
- **Статия от StatPearls (2025)** потвърждава, че PJS е свързан с увеличен риск от рак на панкреаса и други тумори uptodate.com+12Национален център по биотехнология+12eviq.org.au+12.

Клинична значимост и прогноза

Ракът на панкреаса има **най-лошата прогноза от всички видове рак, свързани с PJS**:

- **Средна преживяемост** при спорадичен рак на панкреаса (дори с неоадювантна химиотерапия) е **9–11 месеца**;
- **<5% от пациентите** преживяват **повече от 5 години**;
- Изключение прави **кистаденокарциномът**, който има **по-добра прогноза** от дукталния аденокарцином (Sohn et al., 2000).

Единственият възможен **куративен подход е ранна хирургична резекция**, извършена **в тесния прозорец на резектабилност**, преди развитието на локално напреднало или метастатично заболяване (Tempero et al., NCCN Guidelines, 2024).

Премалигнени лезии: PanIN и IPMN

При пациенти с PJS се наблюдават следните **предракови промени в панкреаса**:

PanIN (Панкреатични интраепителни неоплазии)

- Представляват **микроскопични лезии на интрадуктална неоплазия**, класифицирани в три степени:
  - **PanIN-1 и PanIN-2**: може да се срещат и при нормални индивиди или при хроничен панкреатит;
  - **PanIN-3**: ясно предшественик на **инвазивен дуктален аденокарцином** (Hruban et al., 2001).
- **Недостатък**: **PanIN не могат да бъдат открити чрез образна диагностика**, което ги прави неефективни като мишени за скрининг.

IPMN (Интрадуктални папиларни мукозни неоплазии)

- **IPMN са кистични лезии**, съдържащи муцин, които **могат да бъдат визуализирани с образни методи** (MRI, EUS);
- При някои пациенти с PJS се съобщава за IPMN с **LOH (загуба на хетерозиготност) в локуса LKB1**, което **подкрепя връзката с PJS** (Sato et al., 2001; Roberts et al., 2003). PubMed+2MDPI+2Уикипедия+2.
- Не е напълно ясно дали **IPMN или PanIN** са **главните прекурсори на рак на панкреаса при пациенти с PJS**. Наличието на **двата типа лезии в отделни случаи** предполага, че **и двете могат да играят роля** в PJS-асоцииранатa канцерогенеза.

Заключение и клинични препоръки

- Приемайки високата смъртност и агресивност на панкреасния рак, **активното проследяване при пациенти с PJS е от критично значение**;
- Специализираните насоки (ACG, NCCN, CAPS консенсус) препоръчват:
  - **Годишен EUS (ендосонография)** и/или **MRI на панкреас** след 30–35-годишна възраст;
  - Скринингът да бъде **персонализиран въз основа на фамилна анамнеза и клиничен контекст** (Canto et al., 2013; NCCN, 2024).

Прогноза и ранна диагностика

- Панкреасният аденокарцином е с най-лоша прогноза – **<5% преживели >5 години**, оптималният терапевтичен прозорец е **ранна хирургична резекция** .
- Най-честият вид заболяване е **дуктален аденокарцином**, срещащ се при >90% от случаите

Насоки и препоръки за наблюдение

- **CAPS консенсус (2020)**: Поддържа наблюдение при PJS като част от клинични регистри, с оценен риск 11–55% MDPI.
- **ASGE** и **Medscape** препоръчват скрининг старт от **35 години**, с годишни **EUS и/или MRI**, а при констатация на лезии – по-чести прегледи (на 6 мес.).
- Докладът на eviQ (Австралия) подчертава, че въпреки риска, **силни доказателства за полза от скрининг все още липсват** eviq.org.au.

Скринингови тестове при пациенти със синдром на Peutz-Jeghers (PJS)

1. CA19-9 и серумни биомаркери

- **CA19-9** остава единственият серумен биомаркер с клинична употреба, но неговата **положителна прогностична стойност е ограничена** – чувствителност 79% и специфичност 82% при напреднал рак. (Canto et al., 2022)
- Не се препоръчва като самостоятелен скринингов

метод за асимптоматични пациенти (ASCO, ESMO).

- Изследвани, но все още неизползвани биомаркери: **REG4, PGK1, CEACAM1, RCAS1** – с потенциална стойност, но недостатъчна валидираност при пациенти с PJS. (Kaur et al., 2020; Suenaga et al., 2018)

2. Образна диагностика

- **MRI и EUS** са препоръчителни за скрининг при високорискови пациенти:
  - **EUS** показва най-висока чувствителност при откриване на малки кистозни и солидни лезии (<2 cm).
  - **MRI/MRCP** има предимство при пациенти с PJS поради отсъствие на йонизиращо лъчение и добър преглед на паренхима на панкреаса.
- **CT** не се препоръчва за редовен скрининг поради радиационно натоварване, особено при млади пациенти.
- Според CAPS консенсуса (Canto et al., 2022) комбинирането на **MRI/MRCP + EUS** се счита за златен стандарт при PJS и други синдроми с повишен риск от рак на панкреаса.

Таблица 4. Сравнение на чувствителност, специфичност и предимства на скринингови методи при пациенти с PJS

Скринингов метод	Чувствителност	Специфичност	Предимства	**Ограничения**
CA19-9	~79%	~82%	Лесен кръвен тест, широко достъпен	Повишава се късно; не е чувствителен за ранна диагноза; фалшиви положителни
MRI / MRCP	~80%	>90%	Без йонизиращо лъчение; визуализация на панкреаса и околни органи	По-малка чувствителност от EUS при малки лезии; висока цена
Ендоскопски ултразвук (EUS)	>90%	>95%	Най-чувствителен за лезии <2 cm; възможност за биопсия	Инвазивен; оператор-зависим; не визуализира извънпанкреасни органи добре
CT (Компютърна томография)	~75%	~85%	Добра обща визуализация на коремната кухина	Йонизиращо лъчение; по-ниска чувствителност за малки кистозни лезии

Препоръки за практиката:

- **Комбинирането на MRI + EUS** се счита за най-добър подход при пациенти с PJS, особено между 30–40 годишна възраст.
- **CA19-9** не трябва да се използва самостоятелно за скрининг, а само като допълнение към образните методи.
- Изборът на метод зависи от наличността на ресурси, възрастта на пациента и клиничните прояви.

Протоколи от „Джонс Хопкинс“ и „Сейнт Маркс

Препоръчителната възраст за започване на изследването е последвана от препоръчителни тестове. Няма консенсус или одобрени от организацията насоки за наблюдение на рака при пациенти с PJS. Независимо кой протокол се използва, той трябва да бъде модифициран според наличните ресурси, индивидуалните прояви на заболяването на пациента, психосоциалната ситуация и личните предпочитания. ЯМР = магнитен резонанс. ЯМР = магнитно-резонансна томография. ДБЕ = двойна балонна ендоскопия.

Сравнение на препоръките за проследяване по органи

1. Общи препоръки и начин на живот

Орган / Подход	Johns Hopkins Hospital (САЩ)	Mayo Clinic (САЩ)	St. Mark's (Великобритания)
Мултисистемен подход и начин на живот	От раждането: годишна анамнеза, физикален преглед и рутинни кръвни изследвания. От 18 г.: годишна ПКК, електролити и хепатобилиарни показатели; консултация за отказ от тютюнопушене, алкохол, физическа активност и редукция на тегло при нужда	От раждането: годишна анамнеза и физикален преглед. От 18 г.: годишна ПКК	—

2. Гърди

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Гърди	От 18 г.: ежемесечно самоизследване От 25 г.: клиничен преглед на всеки 6 месеца + годишна мамография (± ЯМР при плътни гърди); обсъждане на профилактична мастектомия	Същите препоръки като Johns Hopkins	Според националната скринингова програма

3. Храносмилателна система

Стомах

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Стомах	8 г.: базова горна ендоскопия От 18 г.: годишна разширена горна ендоскопия с педиатричен колоноскоп	8 г.: базова горна ендоскопия След това: горна ендоскопия на всеки 3 години	—

Тънко черво

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Тънко черво	8 г.: горна ендоскопия + рентгенова серия; при полипи – на всеки 2–3 г. От 18 г.: годишна горна ендоскопия + рентгенова серия	8 г.: горна ендоскопия + MR ентерография (според резултатите) От 18 г.: годишна горна ендоскопия с педиатричен колоноскоп; MR ентерография на 1–3 г.; DBE при полипи >1–1.5 см	Бариева серия или капсулна ендоскопия на всеки 3 години

Дебело черво

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Дебело черво	От 18 г.: колоноскопия на всеки 2–3 години	От 18 г.: начална колоноскопия; при полипи – ежегодно, при липса – на всеки 2 г.	Колоноскопия на всеки 3 години

4. Други органи

Панкреас

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Панкреас	25–30 г.: ендоскопски ултразвук на 1–2 г. (възможно КТ и/или CA19-9)	От 18 г.: годишен MRI на корем + CA19-9	—

Бели дробове

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Бели дробове	—	От 18 г.: годишна рентгенография на гръден кош	—

5. Гинекологични органи

Яйчници

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Яйчници	От 25 г.: годишен трансвагинален ултразвук + CA-125	От 18 г.: годишен MR на таза, трансвагинален ултразвук + CA-125; обсъждане на профилактична хистеректомия и оофоректомия	Годишен ултразвук на таза

Матка и маточна шийка

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Матка и маточна шийка	От 21 г.: годишен гинекологичен преглед + Pap тест От 25 г.: годишен трансвагинален ултразвук	От 18 г.: MR на таза, трансвагинален ултразвук, Pap тест; обсъждане на профилактична хистеректомия и оофоректомия	Според националната програма

6. Мъжки и УНГ органи

Тестиси

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Тестиси	От раждането: анамнеза и физикален преглед; ултразвук на всеки 2 г. до 12 г.	От раждането: годишен преглед + ултразвук	—

Назофаринкс

Орган	Johns Hopkins Hospital	Mayo Clinic	St. Mark's
Назофаринкс	—	От 18 г.: годишен скрининг за симптоми и насочване към УНГ при нужда	—

Литература

1. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Screening High-Risk Individuals for Pancreatic Cancer: Updated Recommendations From the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. JAMA Surg. 2022;157(8):654-664. PMID: 36280745

2. Kaur S, Baine MJ, Jain M, et al. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: Challenges and New Developments. Biomark Cancer. 2020;12:1179299X20967673.

3. Suenaga M, et al. Serum REG4 as a novel predictive biomarker in pancreatic cancer. Pancreas. 2018;47(8):1024-1030.

4. Mayo Clinic (2024). Pancreatic cancer early detection and surveillance in hereditary syndromes. mayoclinic.org

5. ASCO Guidelines – Pancreatic Adenocarcinoma: Early Detection. (2023). asco.org

Химиопревенция и химиотерапия – COX-2 инхибитори

Химиопрофилактиката с използване на COX-2 инхибитора целекоксиб е изследвана в миши модел lkb1 +/- PJS и при пациенти с PJS. Lkb1 +/- мишки, третирани с целекоксиб, имат както намаляване на образуването на нови полипи, така и размера на съществуващи полипи.

В единственото проучване за химиопрофилактика при пациенти с PJS, шест пациенти са били лекувани за шест месеца с целекоксиб 200 mg два пъти дневно. Основната цел е намаляване на стомашните полипи, оценени чрез ендоскопия. Двама от шест пациенти са имали значително намаляване на стомашните полипи в края на проучването.

Авторите не препоръчват лечение на пациенти с PJS с целекоксиб или други COX-2 инхибитори. Препоръката се основава на липсата на каквито и да е данни, показващи, че инхибиторите на COX-2 оказват някакво клинично значимо въздействие. Наблюдава се повишен риск от миокарден инфаркт и инсулт, свързани с COX-2 инхибитори. (192).

Селективни модулатори на естрогенните рецептори (SERM) и профилактична оофоректомия

Тамоксифен и ралоксифен са селективни модулатори на естрогенните рецептори (SERM), използвани в превенцията на рак на гърдата. Тамоксифенът е доказано ефективен както за първична, така и за вторична профилактика при пациенти с висок риск от развитие на рак на гърдата. В проучване от тип случай-контрола сред пациенти с мутации в BRCA1/2, които вече са имали рак на гърдата, е установено, че тамоксифенът намалява риска от втори, контралатерален рак на гърдата със 75%.

Предполага се, че механизмът на действие на тамоксифен включва блокиране на ефектите на естрогена върху тъканта на гърдата. Все пак, при пациенти с мутации в BRCA1/2, данните са противоречиви относно това дали тамоксифенът ефективно намалява честотата на естроген-рецептор (ER) положителни тумори или влияе върху всички типове рак на гърдата. При случай на рак на гърдата, асоцииран със синдрома на Peutz-Jeghers (PJS), е докладвано, че туморът не експресира естрогенни рецептори. Към момента няма публикувани данни за ефективността на химиопрофилактика с SERM при пациенти с PJS.

Профилактичната оофоректомия, от друга страна, е показала, че намалява риска от рак на гърдата при жени с BRCA1/2 мутации, както в ретроспективни, така и в проспективни проучвания. При пациенти със синдром на Peutz-Jeghers обаче, профилактична оофоректомия с цел превенция на рак на гърдата не е била изследвана или докладвана.

И SERM, и оофоректомията са свързани със значителни странични ефекти, включително дълбока венозна тромбоза, безплодие и остеопороза. Поради липсата на доказателства за тяхната ефективност при PJS и потенциалните рискове, авторите не препоръчват използването на SERM за химиопрофилактика при пациенти със синдром на Peutz-Jeghers. (194,197,198) Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. **N Engl J Med.** 2001;344(23):1750–1757. PMID: **12750251**

Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2003;100(21):12313–12318. PMID: **12975478**

Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2007;104(35):14068–14073. PMID: **16896037**

Рапамицин и рапалози

LKB1 стои в началото на сигналните пътища, регулиращи mTOR (mammalian Target of Rapamycin). mTOR сигнализацията е повишена при синдром на Пейтц-Йегерс (PJS) и вероятно допринася за развитието на неоплазия при тези пациенти. Въпреки това, мишки с нокаут на AMPK (която се активира от LKB1 и е ключов медиатор в mTOR пътя), не развиват характерните белези на PJS [81].

Рапамицинът е добре познат инхибитор на mTOR и се разглежда като потенциално химиопревантивно и терапевтично средство при PJS. Предклинични проучвания при *Lkb1*^+/–^ миши модели на PJS показват, че рапамицинът намалява растежа на полипи [81]. Въпреки това, към момента няма публикувани клинични данни за приложение на рапамицин при пациенти с PJS.

Рапамицинът обаче е доказано ефективен при лечение на ангиомиолипоми и субепендимални гигантоклетъчни астроцитоми при пациенти с туберозна склероза (TS), при които често се наблюдават мутации в гена TSC2 — компонент на същия сигнален път, разположен по-надолу от LKB1 [83, 200]. TS се характеризира с наличие на ангиофиброми, рабдомиоми и субепендимални възли, което подчертава значението на mTOR-свързаната сигнализация в развитието на доброкачествени тумори.

Метформин

Метформин, често използван антидиабетен агент, също показва способност да инхибира mTOR сигнализацията в клетки от рак на гърдата [204]. Въпреки това, този ефект зависи от наличието на функционален LKB1. В клетки, лишени от LKB1, метформин не успява да потисне mTOR активността. Това поставя под съмнение неговата ефективност при пациенти с PJS, при които съществува хаплонедостатъчност на LKB1 в зародишната линия, както и в туморна тъкан, в която често липсва експресия на LKB1 [204].

1. [81] Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(35):14068–14073. PMID: 16896037

2. [83] Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(21):12313–12318. PMID: 12975478

3. [200] Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344(23):1750–1757. PMID: 12750251

4. [204] Zhang HH, Lipovsky AI, Dibble CC, et al. S6K1 regulates G1 progression in a cell-autonomous manner through a translational mechanism. Science. 2006;314(5796):1775–1778. PMID: 17170310

5. Профилактична хирургия

6. Доказано е, че профилактичната хирургия е ефективна при пациенти със синдром на Lynch и BRCA1/2 синдроми. Профилактична хирургия при пациенти с PJS не е докладвана. Авторите разглеждат варианта на профилактична двустранна мастектомия, хистеректомия и оофоректомия при жени пациенти с PJS. (205,206)

Синдром на Peutz-Jeghers при деца и юноши

Характерната мукокутанна пигментация при синдрома на Peutz-Jeghers (PJS) обикновено се проявява още в ранна детска възраст. Тя се локализира около устата, носа, перианалната област, върховете на пръстите на ръцете и краката, както и по дорзалната и воларната повърхност на дланите и стъпалата .



След пубертета пигментните лезии могат частично да избледнеят, но обикновено се задържат в областта на букалната лигавица. От педиатрична гледна точка, най-сериозните усложнения при децата с PJS са свързани с риска от инвагинация на тънките черва, което може да доведе до чревна обструкция, повръщане и остра болка. Допълнително, хронично чревно кървене от полипите може да причини желязо-дефицитна анемия.

Лечението на деца с полипи на тънките черва, особено в средните отдели, остава предизвикателство. В ретроспективно проучване е установено, че до 68% от пациентите са претърпели лапаротомия по повод чревна обструкция още преди навършване на 18 години, като значителна част от тях са се подложили на повторна лапаротомия в рамките на 5 години. Честотата на рецидиви след първоначална операция е висока, което подчертава необходимостта от ефективни стратегии за дългосрочно наблюдение и интервенция (van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in pediatric Peutz-Jeghers syndrome: time to adapt surveillance strategies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):940–945. PMID: 21285965).

Симптоматични деца и юноши

Деца с усложнения в средния отдел на тънките черва, причинени от PJS-полипи, изискват терапевтична интервенция – обикновено чрез ентероскопия с двоен балон (DBE) или лапаротомия с интраоперативна ентероскопия (IOE) (Фигура 6).



Интраоперативната ентероскопия се препоръчва при всеки пациент с PJS, подложен на лапаротомия, тъй като директната визуализация чрез ентеротомия позволява откриване и отстраняване на всички значими полипи. Това минимизира необходимостта от многократни ентеротомии и намалява риска от синдром на късото черво вследствие на обширни резекции. IOE е доказано по-надеждна от палпацията и трансилюминацията при откриване на полипи и позволява цялостно отстраняване („чисто почистване“), което значително понижава честотата на повторни лапаротомии [Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):442–452. PMID: 30531391 van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in pediatric Peutz-Jeghers syndrome: time to adapt surveillance strategies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):940–945. PMID: 21285965].

DBE с полипектомия при деца с PJS носи повишен риск от перфорация и трябва да се извършва единствено от опитни ендоскописти. Това се дължи на честата инвагинация на muscularis mucosa в основата на полипите, което увеличава риска от перфорация при електрокаутеризация. В някои случаи DBE може да се комбинира с лапароскопия за оценка на евентуални перфорации, възникнали по време на процедурата.

Безсимптомни деца и юноши

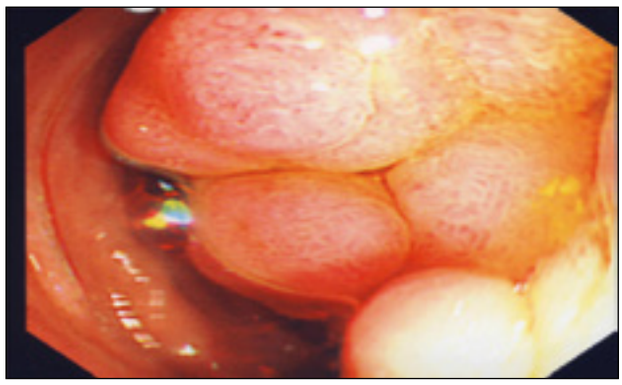
При асимптоматични деца се препоръчва ендоскопска оценка на горния и долния стомашно-чревен тракт, както и изобразяване на тънките черва, започвайки от

8-годишна възраст. При наличие на симптоми преди тази възраст, скринингът трябва да се извърши по-рано.

Видеокапсулната ендоскопия (VCE) се е наложила като предпочитания метод за изследване на тънките черва, заместваики бариевата ентерография. VCE е по-чувствителен, предпочитан от пациентите и свързан с по-ниско кумулативно излагане на радиация през живота. При деца под 6 години процедурата може да изисква въвеждане на капсулата ендоскопски. Рискът от задържане на капсулата е под 1%, но при съмнение за стриктура се препоръчва използване на капсула за проходимост преди провеждане на VCE.

MRI ентерографията е приемлива алтернатива на VCE, особено при полипи с размер над 15 mm, като изборът между двете модалности трябва да се обсъди със семейството, отчитайки техните предимства и ограничения.

При асимптоматични деца с големи полипи на тънките черва (>1,5 cm), профилактична полипектомия се препоръчва чрез интраоперативна ентероскопия или DBE, с цел намаляване на риска от усложнения и необходимост от спешна хирургия. По-големи полипи в дуоденума могат да бъдат отстранени чрез ендоскопска резекция, но при масивни образувания или такива с широка основа може да се наложи лапаротомия.



При деца с малки полипи (<1,0 cm), настоящият консенсус е да не се извършва профилактично отстраняване. Вместо това, се препоръчва проследяване с VCE или ендоскопия на интервали от 2–3 години, като родителите трябва да бъдат подробно информирани за риска от инвагинация (Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):442–452. PMID: 30531391 van Lier MGF, Mathus-Vliegen EMH, Wagner A, et al. High cumulative risk of intussusception in pediatric Peutz-Jeghers syndrome: time to adapt surveillance strategies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):940–945. PMID: 21285965).

Синдром на фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM)

FAMMM е автозомно-доминантна генодерматоза, характеризираща се с наличие на множество (обикновено над 50) меланоцитни невуси и фамилна анамнеза за злокачествен меланом.



Синдромът се свързва най-често с мутации в туморсупресорния ген **CDKN2A**, като се наблюдават **непълна пенетрантност** и **значителна фенотипна променливост** между различни индивиди и родови линии. Някои варианти на FAMMM са свързани и с повишен риск от развитие на **карцином на панкреаса**, а вероятно и на други злокачествени заболявания.

Клинични критерии за FAMMM

- Малигнен меланом при роднина от първа или втора степен.
- Над 50 меланоцитни невуса по тялото, включително **клинично атипични невуси**.
- Невуси с **характерни хистологични особености**, включващи архитектурна и цитологична атипия.

Генетичен риск и пенетрантност

Мутации в **CDKN2A** се откриват при приблизително **25%–50%** от засегнатите семейства. При доказана мутация, кумулативният риск за развитие на меланом достига **60%–90% до 80-годишна възраст**, а рискът за рак на панкреаса – около **17% до 75-годишна възраст**.

В случаи без идентифицирана **CDKN2A** мутация (60%–75% от FAMMM семействата), онкологичният риск остава **неуточнен**, което подчертава генетичната хетерогенност на синдрома.

Епидемиология

Поради фенотипната вариабилност, точната честота на FAMMM е трудно определима. Индивиди в едно и също семейство могат да проявяват пълен спектър на кожни изменения или да имат почти липсващи дерматологични белези.

През 2002 г. са диагностицирани приблизително 160 000 случая на меланом в световен мащаб [Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma: proof of shared predisposition? J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):307–315.

PMID: 16507829] . Смята се, че 5%–12% от всички меланоми са наследствени [Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2002. Int J Cancer. 2001;127(12):2893–2917. PMID: 21351269] , като до 40% от тях се свързват с мутации в CDKN2A. Това предполага, че между 3200 и 6700 случая годишно могат да се дължат на CDKN2A мутации. Важно е обаче да се подчертае, че реалният брой на диагностицираните носители е значително по-нисък, което говори за потенциално надценяване на честотата на CDKN2A-свързания риск, базирано на епидемиологични екстраполации.

Историческа справка

Първото описание на състояние, отговарящо на днешното разбиране за синдрома на фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM), датира от **1820 г.**, когато **Норис** докладва случай на **59-годишен мъж с меланом**, голям брой бенки по тялото и положителна фамилна анамнеза за меланом. Това се счита за първото документирано съобщение за фамилен меланом, базиран на наблюдения на **множествени атипични невуси** и наследствен модел.

През **1968 г.**, **Линч и Круш** публикуват първото проучване, което предполага **връзка между меланома, множествените атипични невуси и карцином на панкреаса**. Това бележи началото на клиничното разпознаване на FAMMM като системен синдром с потенциален мултиорганов онкогенен риск.

През **1978 г.**, **Линч** предлага термина **фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM)**, описвайки го като „синдром на злокачествен меланом във връзка с отличителен кожен фенотип – множество големи, неправилно оформени невуси с вариращa пигментация (от червеникаво-кафяво до розово) и очевиден **автозомно-доминантен начин на наследяване .**Същата година, **Кларк** независимо описва сходен фенотип, който нарича **синдром на B-K бенка**, характеризиращ се с **фамилен меланом на фона на множество атипични невуси** [Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol.* 1984;15(12):1147–1165. PMID: 6509237].

През 1980-те години множество изследвания потвърждават **автозомно-доминантния модел на унаследяване**, с подчертана **променлива експресивност и намалена пенетрантност**. Паралелно с това се установява, че при подгрупа от фамилии с FAMMM съществува повишена честота на **панкреатичен рак**, а в някои случаи — и на други неоплазии, без ясно дефиниран общ неопластичен фенотип.

През **1992 г.** е осъществен значим пробив – **установяват се мутации в гена CDKN2A** при роднини с FAMMM. Това откритие обяснява наследствената предразположеност към меланом и други ракови заболявания в някои фамилии. За да се разграничи специфичната подгрупа с висок риск за панкреатичен рак, **Линч** въвежда термина **FAMMM-PC (фамилен атипичен меланом с множество бенки и панкреатичен карцином)** (Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Familial Cancer*. 2008;7(1):103–112. PMID: 17999008).

Патология

Хистопатологичните характеристики на злокачествения меланом при пациенти със синдром на фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM) **не се отличават съществено** от тези при спорадични меланоми. Поради това **патологията сама по себе си не е надежден диагностичен инструмент** за разграничаване на синдромно-обусловен от спорадичен меланом.

Най-честите хистологични подтипове при пациенти с **CDKN2A мутации** са:

- Повърхностно разпространяващ се меланом (SSM)
- Нодуларен меланом

Това е в съответствие с обичайната по-млада възраст на поява на меланома при носители на мутации.

Някои проучвания съобщават по-висока честота на SSM при пациенти с FAMMM в сравнение със спорадични случаи, но други изследвания **не потвърждават тази разлика**, подчертавайки значителната междупопулационна вариабилност.

През **2002 г. Masback и сътр.** провеждат сравнително проучване на **26 меланома** от пациенти с **потвърдени CDKN2A мутации** (от 9 различни фамилии), сравнени с:

- **78 възрастово съответстващи спорадични контроли**
- **667 меланома от общата популация** [18]

В изследването са оценени следните хистологични параметри:

- Дебелина по Breslow
- Ниво на инвазия по Clark
- Улцерация
- Възпалителна реакция
- Регресионни промени
- Присъствие на доброкачествени дермални невусни клетки

Резултатите показват, че **разликите в дебелината по Breslow между групите не са статистически значими**, макар че някои изследвания потвърждават тази тенденция, докато други я оспорват [19–21].

Интересно е, че при **оценка на нивото по Clark**, меланомите при **CDKN2A-мутантни пациенти** са били **по-слабо инвазивни** (Clark ниво II) в сравнение с контролните групи, при които са доминирали нива III и IV [22]. Това наблюдение подсказва възможна разлика

в биологията на тумора, но **нито една от хистопатологичните характеристики не е достатъчна**, за да **установи сигурна диагноза на FAMMM само на базата на хистология** [23, 24].

Литература

Осъвременена ставка по предходния текст

1. Bergman W, Gruis NA, Frants RR, et al. Evidence for genetic heterogeneity in hereditary cutaneous malignant melanoma. Cancer Res. 1992;52(11):2878–2881. PMID: 1578503

2. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. Arch Dermatol. 2001;137(11):1493–1496. PMID: 11708949

3. Harland M, Cust AE, Badenas C, et al. Prevalence and predictors of germline CDKN2A mutations in melanoma cases from multi-case families and population-based studies. J Invest Dermatol. 2014;134(2):502–510. PMID: 24022496

4. Bishop DT, Demenais F, Iles MM, et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. Nat Genet. 2009;41(8):920–925. PMID: 19578363

5. Masback A, Platz A, Ringborg U, et al. Genetic analysis of familial melanoma in Sweden. Br J Dermatol. 2002;147(3):511–519. PMID: 12207605

6. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, et al. Screening for germline CDKN2A mutations in Swedish melanoma families: evidence for founder mutations. Br J Cancer. 1997;76(10):1425–1431. PMID: 9390086

7. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. Dermatol Clin. 2002;20(4):687–697. PMID: 12469792

Генът CDKN2A

Генът **CDKN2A** се намира на хромозома **9p21.3** и е ключов **туморсупресор**, чиято мутация е свързана с повишен риск от **злокачествен меланом**, **рак на панкреаса** и други неоплазии. Генът е изключително уникален, тъй като чрез **алтернативен сплайсинг** и използване на **различни рамки за четене** кодира два функционално различни протеина:

- **p16^INK4a**, отговарящ за инхибиция на клетъчния цикъл чрез CDK4/6
- **p14^ARF**, участващ в p53-зависимата регулация чрез стабилизиране на MDM2/p53 пътя

CDKN2A има най-малко **четири изоформи**, от които най-важни са:

- **Изоформа 1 (p16^INK4a)** – включва екзони 1α, 2 и 3
- **Изоформа 4 (p14^ARF)** – включва независим екзон 1β и споделя екзони 2 и 3 с p16, но в различна рамка за четене

Въпреки че и двете изоформи използват **екзон 2**, те **имат различна аминокиселинна последователност**, поради което кодираният протеин е напълно различен. **Еволюционно запазване** на CDKN2A е най-силно изразено в **екзон 2**, където се наблюдава **76% нуклеотидна идентичност и 94% аминокиселинна сходство** между шест вида бозайници. Това предполага критична функционална роля, особено за p16^INK4a.

Мутации и функционални последици

Мутациите в CDKN2A при FAMMM и FAMMM-PC обикновено са **missense** или **nonsense** мутации, които:

- Нарушават способността на p16^INK4a да инхибира **CDK4/6**
- Води до **неадекватна фосфорилация на RB1**, което отключва неконтролирана прогресия от G1 към S фаза на клетъчния цикъл
- Създават условия за **неограничена клетъчна пролиферация**

CDKN2A не е единственият член на INK4 фамилията. Тя включва и:

- p15^INK4b (CDKN2B)
- p18^INK4c

Макар че мутациите в **p15 и p18** са по-редки, техният функционален дефицит също се асоциира със загуба на контрол върху клетъчната пролиферация.

Честота на мутации и клинична значимост

- **CDKN2A мутации се откриват при 20%–40%** от фамилии с FAMMM.
- **p16^INK4a е инактивиран в ~95% от спорадичните случаи на рак на панкреаса** – чрез мутации, делеции или метилиране на промотора.
- При **фамилен меланом**, **до 40% от случаите** са свързани с мутации в CDKN2A [1,7, нови източници по-долу].

Това подчертава **двойната роля на CDKN2A** – като **герминална мутация** при унаследени синдроми и като **соматичен туморсупресор** при спорадични тумори.

Таблица 5. Разпространение на CDKN2A мутации по популации

Популация	Честота на CDKN2A мутации при фамилен меланом
Скандинавска	25–40%
Южноевропейска	10–20%
Австралийска	20–30%

Популация	Честота на CDKN2A мутации при фамилен меланом
Североамериканска	15–30%

Литература

Осъвременена ставка по предходния текст

1. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer. 2016;16(6):345–358. PMID: 27189169

2. McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic testing. Pancreas. 2011;40(5):680–686. PMID: 21233712

3. Bennett DC. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? Pigment Cell Melanoma Res. 2008;21(1):27–38. PMID: 18173413

4. de Snoo FA, Hayward NK. Cutaneous melanoma susceptibility and progression genes. Cancer Lett. 2005;230(2):153–186. PMID: 16289515

5. Mistry M, Cable A, MacKie RM. CDKN2A mutations in melanoma families: a review of the literature. Clin Exp Dermatol. 2002;27(8):583–587. PMID: 12472534

Диагноза

Клинична оценка

Синдромът на фамилен атипичен меланом с множество бенки (FAMMM) се поставя клинично въз основа на **фамилна анамнеза за меланом** и **наличие на множество клинично атипични невуси**, които често отговарят на критериите **ABCDE** (асиметрия, неравномерни граници, пъстрота, диаметър >6 mm и еволюция)**..**

Диагностични критерии за FAMMM

За поставяне на диагноза се изисква наличието и на трите от следните критерии [25–27, 39]:

1. Злокачествен меланом при един или повече роднини от първа или втора степен
2. Общо >50 невуса по тялото, включително клинично атипични
3. Невуси с **характерни хистологични промени**, включващи:
    - Архитектурна дезорганизация и асиметрия
    - Лентигинозна меланоцитна хиперплазия
    - Вретеновидни или епителиоидни меланоцити, разположени в гнезда
    - Сливане с мрежести гънки („бриджинг“)
    - Периваскуларна лимфоцитна инфилтрация
    - Регресионен феномен („рамежообразно“ разтягане)

Клинична визуализация и технологии

Понастоящем **оценката на пигментирани невуси** се извършва основно чрез ABCDE критериите, но **дерматоскопия**, **дигитална дерматоскопия**, **фотографска документация** и **анализ на изображения чрез изкуствен интелект** се използват все по-широко за подобряване на диагностичната точност и проследяване на лезиите.

CDKN2A мутации и меланом

Голяма международна кохорта от **466 семейства с меланом (2137 индивида)** установи, че **38% от тях са носители на мутации в CDKN2A**, като честотата варира значително между различни географски региони:

Регион	Честота на CDKN2A мутация
Бостън, Филаделфия	<25%
Лайден, Торонто, Генуа	>50% (до 70%)
Австралия, Великобритания	20–40%

В 178 семейства с мутации са идентифицирани **57 различни варианта**, сред които:

- 65% – **missense мутации**
- 16% – **делеции**
- 7% – **вмъквания/дубликации**
- 5% – **сплайсинг и nonsense мутации**

В **спорадичните случаи на меланом**, мутациите в CDKN2A са значително по-редки:

- В едно проучване: 2% точкови мутации и 20% делеции
- В друго: загуба на хетерозиготност (LOH) в 24%, хомозиготна делеция в 15%
  → Това предполага, че **CDKN2A не играе основна роля в ранната патогенеза на спорадичния меланом** [7].

CDKN2A мутации и рак на панкреаса

Няма доказателства за **герминативни CDKN2A мутации** при спорадичен рак на панкреаса. Въпреки това:

95% от спорадичните панкреатични карциноми показват **инактивиране на p16^INK4a** – чрез мутации, епигенетична тишина или делеции.

В **меланомни семейства с CDKN2A мутация**, **28% от родините** са с рак на панкреаса, в сравнение с 6% при CDKN2A-негативни семейства.

Проучванията показват **значителна вариабилност** в честотата на рак на панкреаса в зависимост от мутационния вариант:

CDKN2A мутация	**Честота на рак на панкреаса**
p.R112_L113insR	>60%
c.225_24del19	>60%
p.L32P, p.V126D	35–50%
p.R24P, c.-34G>T	15–25%
p.M53I, c.IVS2-105A>G	<11%

Проучванията на **Бергман**, **Бартш**, **Голдщайн** и **Груис** потвърждават тази връзка, но също така показват:

Че **една и съща мутация може да бъде асоциирана с различни фенотипи** (меланом, панкреасен рак или и двете)

Вътре фамилна вариабилност – някои носители не изразяват никакъв фенотип

Кумулативният риск от рак на панкреаса при носители достига **17% до 75 г. възраст**

Тези данни подчертават нуждата от индивидуализиран подход при **рискова оценка, скрининг и генетично консултиране** [1,2,6,11,32].

Литература
Осъвременена ставка по предходния текст

1. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer. 2016;16(6):345–358. PMID: 27189169

2. Bartsch DK, Sina M, Lang SA. CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer. Curr Opin Genet Dev. 2012;22(3):310–317. PMID: 22342779

3. McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients. Pancreas. 2011;40(5):680–686. PMID: 21233712

4. Bennett DC. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? Pigment Cell Melanoma Res. 2008;21(1):27–38. PMID: 18173413

5. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):307–315. PMID: 16507829

6. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours, 4th ed. IARC Press, 2018.

7. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(2):324–329. PMID: 10080589

8. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. Dermatol Clin. 2002;20(4):687–697. PMID: 12469792

9. Bergman W, Gruis NA, Frants RR, et al. Evidence for genetic heterogeneity in hereditary cutaneous malignant melanoma. Cancer Res. 1992;52(11):2878–2881. PMID: 1578503

10. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998; Hematol Oncol Clin North Am. 12(4): 895–928. PMID: 9729583

CDKN2A мутации и други видове рак

Освен добре установената връзка между **CDKN2A мутации**, **злокачествен меланом** и **рак на панкреаса**, някои проучвания предполагат повишен риск и за други туморни локализации.

Ранни данни

- През **1981 г.** Линч и сътр. описват случаи на **карцином на бял дроб, кожа, ларинкс, гърда** и **увеален меланом** в рамките на FAMMM род, но поради малкия размер на извадката не може да се направи генерализация.
- През **1983 г.** същата група съобщава **петкратно увеличение** на риска от злокачествени заболявания на всички анатомични места при 80 пациенти с FAMMM. Въпреки това, липсата на статистическа значимост за специфични органи и възможно **пристрастие при подбора** поставят под въпрос надеждността на резултатите [5, 34, 35].

Смесени резултати от последващи проучвания

- Greene и сътр. (1987) не откриват повишен риск за **немеланомни злокачествени заболявания** при анализ на 14 FAMMM рода.
- Проучване на 200 пациенти с FAMMM съобщава **повишена честота на рак на панкреаса**, но **не и на други видове рак** (включително гърда, бял дроб).
- Барч и сътр. (2002) установяват случаи на **рак на гърда, простата, стомах, хранопровод, дебело черво** и **ендометриум** в семейства с **CDKN2A мутации**, както и **саркома**, вероятно свързана с мутацията.

Поддържащи данни

- Borg и сътр. (2000) докладват **повишена честота на рак на гърдата** в CDKN2A-мутационни фамилии със склонност към меланом.
- Някои проучвания съобщават **свръхпредставеност на рак на белия дроб** при FAMMM семейства, особено когато присъства и тютюнопушене.

Таблица 6. Документирани немеланомни, непанкреатични злокачествени заболявания при FAMMM родове

Вид рак	**Данни за връзка с CDKN2A**
Рак на гърдата	Вероятна връзка (Borg, Bartsch)
Рак на белия дроб	Подозирана връзка, особено при пушачи
Увеален меланом	Документиран в отделни случаи
Рак на простатата	Документиран, но слаба връзка
Карцином на ендометриума	Описан, недостатъчни данни
Саркома	Изолирани случаи
Стомашно-чревни тумори	Преобладава рак на панкреаса

Пенетрантност, експресивност и модификатори на риска

Пенетрантността и фенотипната експресивност на CDKN2A мутации показват значителна **между- и вътрефамилна вариабилност**:

Пенетрантност на злокачествен меланом:

- **58% – 92%** до 80-годишна възраст
- Силно варира в зависимост от **географския регион**, **UV-експозиция** и **семейна история**

Пенетрантност на рак на панкреаса:

- Средно **17% до 75-годишна възраст**
- Варира между **<11% до >60%** в зависимост от **конкретната мутация**

Пушенето – водещ модификатор на риска

- Пушенето повишава риска от рак на панкреаса в общата популация с **1,5–5,5 пъти** [37]
- Проучване на **Rulyak и сътр. (2003)** установява, че при носители на CDKN2A мутации, **ракът на панкреаса се проявява средно 10 години по-рано** при пушачи в сравнение с непушачи [38]
- Това подчертава **необходимостта от целенасочено поведенческо и генетично консултиране** при високорискови лица

Литература

1. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer. 2016;16(6):345–358. PMID: 27189169

2. Bartsch DK, Sina M, Lang SA. CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer. Curr Opin Genet Dev. 2012;22(3):310–317. PMID: 22342779

3. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, et al. High frequency of multiple melanomas and breast cancer in CDKN2A mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1260–1266. PMID: 10944546

4. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. Familial Cancer. 2008;7(1):103–112. PMID: 17999008

5. Lynch HT, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1971;127(6):1099–1104. PMID: 5561547

6. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. Ann Intern Med. 1985;102(4):458–465. PMID: 3970411

7. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):307–315. PMID: 16507829

8. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst. 1994;86(20):1510–1516. PMID: 7932822

9. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Gastroenterology. 2003;124(5):1292–1299. PMID: 12730876

10. 1. Bartsch D.K.et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. .Ann Surg. 2002;236(6):730–7. PubMed PMID: 12454511.

11. 2. Bergman W.et al. Systemic cancer and the FAMMM syndrome. .Br J Cancer. 1990;61(6):932–6. PubMed PMID: 2372499.

12. 3. Borg A.et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. .J Natl Cancer Inst. 2000;92(15):1260–6. PubMed PMID: 10922411.

13. 4. Lynch H.T.et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. .Cancer. 2002;94(1):84–96. PubMed PMID: 11815963.

14. 5. Lynch H.T.et al. Familial atypical multiple mole-melanoma (FAMMM) syndrome: segregation analysis. .J Med Genet. 1983;20(5):342–4. PubMed PMID: 6644764.

15. 6. Vasen H.F.et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). .Int J Cancer. 2000;87(6):809–11. PubMed PMID: 10956390.

16. 7. Goldstein A.M.et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. .Cancer Res. 2006;66(20):9818–28. PubMed PMID: 17047042.

17. 8. Goldstein A.M.et al. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. .J Natl Cancer Inst. 2000;92(12):1006–10. PubMed PMID: 10861313.

18. 9. Rulyak S.J.et al. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanomapancreatic carcinoma syndrome. .Cancer. 2003;98(4):798–804. PubMed PMID: 12910525.

19. 10. Cancer, I.A.f.R.o. Globocan 20022002 [cited 2008 12 September]; Available from: http://www-dep.iarc.fr/

20. 11. Parker J.F.et al. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. .Arch Dermatol. 2003;139(8):1019–25. PubMed PMID: 12925390.

21. 12. Norris W. Case of fungoid disease. .Edinb Med Surg J. 1820;16:562–5.

22. 13. Lynch H.T., Krush A.J. Hereditary and malignant melanoma: implications for early cancer detection. .Can Med Assoc J. 1968;99:789–792.

23. 14. Lynch H.T., Frichot B.C. 3rd, Lynch J.F. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. .J Med Genet. 1978;15(5):352–6. PubMed PMID: 739524.

24. 15. Clark W.H. e.a., Origin of Familal Malignant Melanomas from Heritable Melanocytic Lesions: The B-K Mole Syndrome. ,Arch Dermatol. 1978;114(5):732–38. PubMed PMID: 646394.

25. 16. Lynch H.T.et al. Phenotypic variation in the familial atypical multiple mole-melanoma syndrome

26. (FAMMM). .J Med Genet. 1983;20(1):25–9. PubMed PMID: 6842532.

27. 17. Cannon-Albright L.A.et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13- p22. .Science. 1992;258(5085):1148–52. PubMed PMID: 1439824.

28. 18. Masback A.et al. Clinical and histopathological features of malignant melanoma in germline CDKN2A mutation families. Melanoma Res. 2002;12(6):549–57. PubMed PMID: 12459644.

29. 19. Aitken J.F.et al. Heterogeneity of melanoma risk in families of melanoma patients. .Am J Epidemiol. 1994;140(11):961–73. PubMed PMID: 7985658.

30. 20. Ford D.et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). .Int J Cancer. 1995;62(4):377–81. PubMed PMID: 7635561.

31. 21. Grange F.et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. .Arch Dermatol. 1995;131(10):1154–9. PubMed PMID: 7574832. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome 79

32. 22. Duke D.et al. Familial cutaneous melanoma and two-mutational-event modeling. .Cancer. 1993;72(11):3239–43. PubMed PMID: 8242547.

33. 23. Greene M.H.et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. .Ann Intern Med. 1985;102(4):458–65. PubMed PMID: 3977193.

34. 24. Kopf A.W.et al. Familial malignant melanoma. .JAMA. 1986;256(14):1915–9. PubMed PMID: 3761497.

35. 25. Institute, N.C. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma2008 [cited 2008 4 September]; Available from: http://www.cancer.gov

36. 26. Diagnosis and treatment of early melanoma. .JAMA. 1992;268(10):1314–9. PubMed PMID: 1507379.

37. 27. Lynch H.T.et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. .Fam Cancer. 2008;7(1):103–12. PubMed PMID: 17992582.

28. Guibert P.et al. Melanoma screening: report of a survey in occupational medicine. .Arch Dermatol.2000;136(2):199–202. PubMed PMID: 10677096.

29. Cather J.C., Nelson B.R., Duvic M. Malignant melanoma--clinical diagnostic techniques. .Cutis. 1999;64(6):379–88. PubMed PMID: 10626101.

30. Ruiz A. Retention of CDKN2A locus and low freqeuncy of point mutations in primary and metastatic cutaneous malignant melanoma. .Int J Cancer. 1998;76:312–6. PubMed PMID: 9579564.

31. Fujimoto A. p16INK4a inactivation is not frequent in uncultured sporadic primary cutaneous melanoma. . .Oncogene. 1999;18:2527–32. PubMed PMID: 10229204.

32. Goldstein A.M.et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. .N Engl J Med. 1995;333(15):970–4. PubMed PMID: 7666916.

33. Gruis N.A.et al. CDKN2 explains part of the clinical phenotype in Dutch familial atypical multiple-mole melanoma (FAMMM) syndrome families. .Melanoma Res. 1995;5(3):169–77. PubMed PMID: 7640518.

34. Lynch H.T.et al. Tumour spectrum in the FAMMM syndrome. .Br J Cancer. 1981;44(4):553–60. PubMed PMID: 7295511.

35. Greene M.H.et al. Hereditary melanoma and the dysplastic nevus syndrome: the risk of cancers other than melanoma. .J Am Acad Dermatol. 1987;16(4):792–7. PubMed PMID: 3571543.

36. Debniak T. Low prevalence of CDKN2A/ARF mutations among early-onset cancers of breat, pancreas and malignant melanoma in Poland. .European Journal of Cancer Prevention. 2008.:5.

37. Fuchs C.S.et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. .Arch Intern Med. 1996;156(19):2255–60. PubMed PMID: 8885826.

38. Rulyak S.J.et al. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. .Gastroenterology. 2003;124(5):1292–9. PubMed PMID: 12730869.

39. Czajkowski R.et al. FAMMM syndrome: pathogenesis and management. .Dermatol Surg. 2004;30(2 Pt 2):291–6. PubMed PMID: 14871223.

40. FitzGerald M.G.et al. Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. .Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(16):8541–5. PubMed PMID: 8710906.

41. Kelly J.W.et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. .Med J Aust. 1997;167(4):191–4. PubMed PMID: 9293264.

42. Lynch H.T., Fusaro R.M. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. .Pancreas. 1991;6(2):127–31. PubMed PMID: 1886881.

43. Brand R.E., Lynch H.T. Genotype/phenotype of familial pancreatic cancer. .Endocrinol Metab Clin NorthAm. 2006;35(2):405–15. PubMed PMID: 16632102.

44. Hruban R.H.et al. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. .Surg Oncol Clin N Am. 1998;7(1):1–23. PubMed PMID: 9443984.

45. Habbe N.et al. Familial pancreatic cancer syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35(2):417–30. PubMed PMID: 16632103.

46. James T.A.et al. Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. .Cancer.2004;101(12):2722–6. PubMed PMID: 15534880. 80 Cancer Syndromes

47. Kefford R.F.et al. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed tomelanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. .J Clin Oncol. 1999;17(10):3245–51. PubMed PMID: 10506626.

48. Brentnall T.A.et al. Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer..Ann Intern Med. 1999;131(4):247–55. PubMed PMID: 10454945.

49. Hruban R.H., Canto M.I., Yeo C.J. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. Dig Dis. 2001;19(1):76–84. PubMed PMID: 11385254.

50. Kimmey M.B.et al. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. .Gastrointest Endosc. 2002;56 Suppl(4):S82–6. PubMed PMID: 12297755.

51. Niederau C., Grendell J.H. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. .Pancreas. 1992;7(1):66–86. PubMed PMID: 1557348.

52. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. .Gastrointest Endosc Clin N Am. 1996;6(2):379–407. PubMed PMID: 8673333. 53. Yasuda K., Mukai H., Nakajima M. Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer. .Gastrointest Endosc Clin N Am. 1995;5(4):699–712. PubMed PMID: 8535618.

54. Somoano B. T.H., Genodermatoses with Cutaneous Tumors and Internal Malignancies. Dermatol Clinics. 2008;26(1)

Синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1)

Синдромът на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1) представлява рядко, автозомно-доминантно унаследено заболяване, характеризиращо се с развитието на множество тумори в ендокринни и неендокринни органи. Най-често засегнати са паращитовидните жлези (в около 95% от случаите), ендокринният гастроентеропанкреатичен (GEP) тракт (30–80% от случаите) и предният дял на хипофизата (15–90% от случаите) (Фиг [1].

Фигурата представя диаграма на Вен, илюстрираща честотата на отделни и съпътстващи прояви при 1009 пациенти с MEN1 или синдром на Zollinger-Ellison (ZES), според данни от литературата.

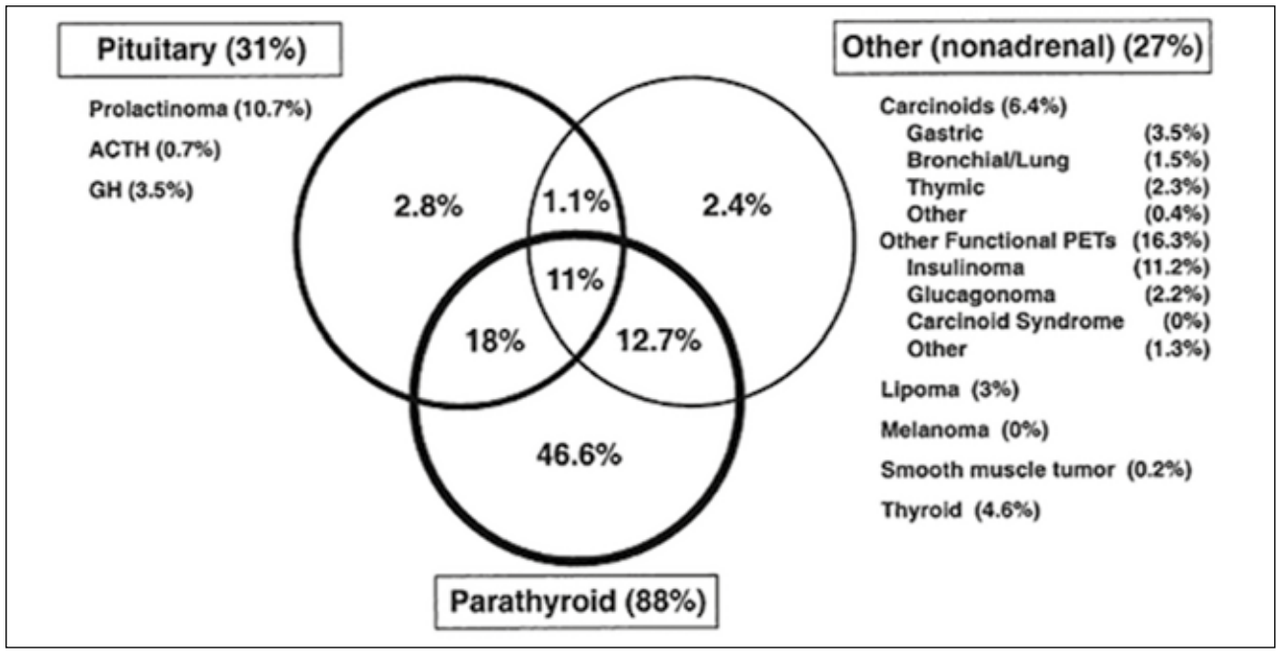


Таблица 7. Честота на ендокринни тумори при пациенти с MEN1

Локализация на тумора	Честота
Паратиреоидни аденоми	95%
Гастроентеропанкреатични (GEP) тумори:	40%
– Гастрином	10%
– Инсулином	20%
– Нефункциониращи тумори	2%
– Други (глюкагоном, VIPом, PPом, соматостатином)	
Тумори на предния дял на хипофизата:	20%
– Пролактином	17%
– Други (GH-, GH/PRL-, TSH-, ACTH-секретиращи или нефункциониращи)	
Тумори на надбъбречната жлеза:	20%
– Нефункциониращи	
– Феохромоцитом	< 1%
Карциноиди:	10%

Локализация на тумора	Честота
– Стомашни ентерохромафиноподобни тумори (ECLом)	2%
– Бронхиални	2%
– Тимусни	

Съкращения:
VIP – вазоактивен интестинален пептид;
PP – панкреатичен полипептид;
GH – растежен хормон;
PRL – пролактин;
ACTH – адренокортикотропен хормон;
TSH – тиреостимулиращ хормон;
ECL – ентерохромафиноподобни клетки.

Освен класическите триадни прояви, MEN1 е свързан и с редица други ендокринни и неендокринни неоплазми. Сред тях се включват адренокортикални и тироидни тумори, карциноиди на тимуса, стомаха и бронхите, както и доброкачествени кожни и висцерални образувания като липоми, менингиоми, лицеви ангиофиброми и колагеноми (Таблица 8 и Таблица 9) [2–8].

Таблица 8. Разпространение на ендокринни тумори при пациенти с MEN1

Орган	**Честота на засягане (%)**
Паращитовидни жлези	~95%
GEP тракт (гастриноми, инсулиноми и др.)	30–80%
Хипофиза (пролактиноми, соматотропиноми и др.)	15–90%
Надбъбречни жлези	20–40%
Тимус, бронхи, стомах (карциноиди)	вариабилна

Таблица 9. Други неоплазми, свързани с MEN1

Тип неоплазма	**Характеристика**
Кожни (ангиофиброми, колагеноми)	Чести при млади пациенти
Висцерални липоми	Обикновено доброкачествени
Менингиоми	По-рядко, но съобщавани
Тироидни тумори	Обикновено доброкачествени, но наблюдавани при MEN1

Фенотипната вариабилност на MEN1 е изключително широка – описани са над 20 различни комбинации от ендокринни и неендокринни прояви. Синдромът трябва да се подозира при всеки пациент, при когото се открие засягане на два от трите класически органа, или при наличие на един от тях в комбинация с положителна фамилна анамнеза за MEN1. Унаследяването е автозомно-доминантно, като всяко дете на засегнат родител има 50% шанс да унаследи мутацията.

Мутации в гена **MEN1**, кодиращ туморния супресорен протеин менин, могат да бъдат идентифицирани в приблизително 70–95% от клинично диагностицираните пациенти. Много от туморите, свързани с MEN1, са доброкачествени, но водят до клинична симптоматика поради хормонална хиперсекреция или компресивен ефект върху околните тъкани. Въпреки това, част от новообразуванията (например гастриноми, тимусни и бронхиални карциноиди) са свързани с по-

вишен риск от злокачествено протичане и смъртност.

Около една трета от засегнатите пациенти умират преждевременно вследствие на MEN1-свързано злокачествено заболяване. Ентеропанкреатичните тумори, гастриномите и карциноидите на тимуса и бронхите са водещите причини за повишена заболеваемост и смъртност. Средната възраст на смърт при пациенти с MEN1 е значително по-ниска в сравнение с общата популация – приблизително **55,4 години при мъжете** и **46,8 години при жените** [2–8].

Епидемиология

Синдромът MEN1 (Wermer syndrome) е рядко генетично заболяване с честота приблизително 1 на 10 000–30 000 души, което засяга представители на всички националности и без предпочитание по полов признак. Заболяването се наследява автозомно доминантно, като около 90 % от случаите се предават от родител, а останалите 10 % са резултат от спонтанна мутация . Клиничните прояви най-често дебютират на възраст между 5 и 40 год., с пик на случаите при жени през третото десетилетие и при мъже – през четвъртото. Първата проява често е хиперпаратиреоидизъм, наблюдаван при ≥ 90 % от засегнатите случаи .

Исторически преглед

- **1903** – Първо описание от Erdheim: акромегалия и четири увеличени паращитовидни жлези при аутопсия.
- **1953** – Underdahl и колеги представят 14 случая с тумори на паращитовидната, панкреатичната и хипофизната жлези .
- **1954** – Wermer описва автозомно доминантен модел в семейство, което утвърждава термина MEN1.
- **1960** – Поява на радиоимунологични тестове за ендокринни хормони, което позволява по-добра клинична характеристика на синдрома.
- **1988–1997** – Локусът на MEN1 е картографиран на хромозома 11q13; през 1997 г. генът MEN1 е клониран и доказано свързан със синдрома **Патофизиология**

Генът MEN1 се състои от 10 екзона (~10 kb) и кодира белтъка менин (610 a.a.). Първият и част от десети екзон са нетранслирани. Основният транскрипт (~2.8 kb) се експресира в множество тъкани, докато алтернативен (~4 kb) се наблюдава само в панкреас и тимус, съобразно тъканно-специфичен сплайсинг. Идентифицирани са допълнително шест транскрипта с вариации в 5’ UTR, но без промяна в кодираната последователност.

Промоутърният регион на MEN1 е богат на повтарящи се елементи, което обуславя седем алтернативни места за инициация на транскрипция . Местоположението на генетичните елементи спрямо MAP4K2 предполага наличието на регулаторен пик в 3’ UTR, който може да влияе върху експресията на MAP4K2.

MEN1 следва модела „two-hit” на Кнудсън: носителството на една мутация (гърмлайн) и втора, соматична, при предразположени клетки .

Алтернативният сплайсинг на менин води до множество изоформи, които могат да повлияят взаимодействието с партньорни протеини; досега са описани стотици вариации и специфични мутации с доказан функционален ефект (напр. L22R, H139D, A242V, W436R) PMC.

Актуални генетични и епидемиологични наблюдения

- Над 1 300 различни мутации на MEN1 са регистрирани до 2024 г., като без ясно установена корелация между генотип и клиничен фенотип.
- В около 5–10 % от клинично потвърдените MEN1 случаи не се открива мутация в MEN1; относително нова форма (MEN4) се дължи на мутации в CDKN1B.
- Съвременната средна възраст на смъртност се е увеличила над 70 години благодарение на ранна диагностика и скрининг; все пак преживяемостта остава по-ниска спрямо общата популация.

Литература

1. StatPearls. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. NCBI Bookshelf, актуализирано 2025 г. orpha.net+15ncbi.nlm.nih.gov+15ncbi.nlm.nih.gov+15

2. Wikipedia. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, публикация юли 2025 г.

3. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. Front Endocrinol. 2019;10:339. Frontiers+1ncbi.nlm.nih.gov+1

4. PMC. Alternative splicing generates isoform diversity in MEN1. 2025 г. Wikipedia+2PMC+2Wikipedia+2

5. Orphanet. Multiple endocrine neoplasia type 1. 2025 г. Wikipedia+2orpha.net+2Уикипедия+2

6. German Wikipedia. Multiple endokrine Neoplasie, 2024–2025 г.

Ген CDKN1B/p27 и MEN1-подобен синдром (MEN4)

Генът **CDKN1B**, кодиращ p27^Kip1 протеин (известен още като p27), е установен като водещ в клинично състояние, подобно на MEN1, наречено MEN4. Първоначално причината бе идентифицирана при модел на плъх, MENX, носещ мутация в Cdkn1b.

Анализи на пациенти със MEN1-подобен фенотип, но без мутации в MEN1, разкриват няколко случая с патогенни промени в CDKN1B:

- Honsense мутация W76X при пациент с акромегалия и първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT) в отсъствие на мутация в MEN1.
- Друг пациент показва дупликация от 19 bp в екзон 1 на CDKN1B, свързана с аденом на хипофизата и PHPT.

Clinico-генетичните данни сочат, че CDKN1B-MEN синдромът:

- Е автозомно рецесивен при животинския модел MENX (хомозиготни плъхове) и доминантен при хората (MEN4).
- Проявява вариабилен клиничен спектър, включващ феохромоцитоми, параганглиоми, щитовидни тумори, паращитовидни аденоми и хипофизни аденоми, понякога съчетани с чисти фенотипи на MEN1 и/или MEN2.

Честотата на CDKN1B мутации при пациенти с MEN1-подобен фенотип е ниска—около 1,5–3,7 %, според различни малки серии. Преглед на литературата сочи, че около 1,6 % от тестваните пациенти носят CDKN1B изменения . Големи проучвания не откриват такива мутации в български, европейски или азиатски кохорти с подозрителен MEN1 фенотип .

Междувременно клинични тестове за CDKN1B са налични при съмнения за MEN, когато MEN1 и RET изследванията са отрицателни.

Биологична роля на p27^Kip1

p27^Kip1 е инхибитор на циклин-зависимите кинази (CDK)—Cdk2, Cdk4/6—и регулира G1/S прехода в клетъчния цикъл. Приема роли на туморен супресор и е засегнат от:

- **Алтернативен сплайсинг** и слаба експресия.
- **Мислокализиране**: цитозолна локализация, която отслабва инхибиторния ефект .
- **Убиквитин-зависима протеолиза** – чрез Skp2/SCF комплекс, усилена от CKS1B.
- **Мутатна активност** – като W76X, която нарушава ядреното локализиране и свързаността с CDK-комплекси.

P27 участва и в редица онкогенни и анти-пролиферативни пътища чрез взаимодействия с AKT, Grb2, CRM1/XPO1 и др.

Литература

1. Pellegata NS и съмр. MENX and MEN4. Clinics. 2012;67(S1):13–18. www.elsevier.com+1ScienceDirect+1

2. Georgitsi M и съмр. A Novel Germline CDKN1B Mutation... Nat. Genet. 2007. MDPI+6PMC+6ResearchGate+6

3. Agarwal SK и съмр. MEN4 and CDKN1B mutations... EndocrineRelated Cancer 2017. medlineplus.gov+15PMC+15PMC+15

4. Pellegata NS и съмр. Nonsense mutations p.W76X... J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. arXiv+10ResearchGate+10www.elsevier.com+10

5. Meyer C и съмр. MEN4 phenotype frequency... Human Genetics 2024. (анализа не откри CDKN1B мутации)

6. MedlinePlus Genetics. CDKN1B gene review. 2013. medlineplus.gov

7. Wikipedia. CDKN1B, updated юли 2025.

MEN1 и моделът на "два удара"

Генът **MEN1** следва класическия модел на канцерогенеза, известен като „двуударния" модел на Кнудсън, характерен за туморните супресорни гени [30]. Първият „удар" представлява хетерозиготна зародишна мутация в **MEN1**, която се предава по наследство от единия родител (в случаите на фамилна предиспозиция) или възниква де ново в ранните етапи на ембрионалното развитие (при спорадични случаи), като така мутацията е налице във всички клетки на организма при раждането. Вторият „удар" обикновено представлява соматична мутация в същия ген, често под формата на голяма делеция, водеща до загуба на оставащия алел от див тип в предразположената ендокринна клетка. Това води до селективно предимство за клетъчна преживяемост и пролиферация, необходимо за развитието на тумор [31].

Хетерозиготни мишки с генотип **Men1+/–** развиват ендокринни тумори, сходни с тези, наблюдавани при пациенти с човешка форма на MEN1, в рамките на 6–9 месеца от живота [32]. Обратно, хомозиготни мишки с **Men1–/–** генотип умират **in utero** още в ранни ембрионални етапи, подчертавайки критичната роля на гена за ранното развитие.

MEN1 мутации при пациенти с множество ендокринни неоплазии

Мутации в гена **MEN1** се откриват при приблизително **70–95%** от пациентите с клинично установен MEN1 синдром, както и при около **20%** от пациентите с фамилна форма на изолиран първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT) [33–36]. Почти всички идентифицирани пациенти са хетерозиготни носители на мутацията. В изключителен случай е документирано семейство, при което се наблюдават както хомозиготни, така и хетерозиготни носители на **MEN1** мутации, без отчетлива разлика в клиничната картина между тях [37].

При някои пациенти без установими мутации в **MEN1**, възможно е те да са носители на мутации в регулаторните, нетранслирани региони или интрони, които все още не са напълно характеризирани. Проучване на пациенти със спорадичен и фамилен PHPT не установява мутации в **5' промоторната област** на MEN1 [38]. В някои случаи липсата на идентифицирани мутации може да се дължи на големи делеции или загуба на целия ген или отделни екзони — изменения, които не могат да бъдат засечени чрез стандартна PCR-базирана диагностика [35, 39, 40]. Такива груби геномни пре-

нареждания представляват приблизително **1–3%** от всички MEN1 мутации и могат да бъдат открити чрез методи като **Southern blot** анализ или **мултиплексна лигазно-медиирана амплификация (MLPA)** [41, 42].

Данните до момента показват, че почти всички изследвани фамилии с MEN1 са свързани с локуса **11q13**, което прави наличието на друг ген, асоцииран с MEN1, малко вероятно. Все пак, не може напълно да се изключи възможността за съществуването на вторичен туморен супресор в този регион [43]. Освен това, някои пациенти с фенотип, наподобяващ MEN1, но без идентифицирани MEN1 мутации, може да представляват **фенокопия**, например при свързан с **CDKN1B** паратиреоиден/хипофизен вариант на синдрома.

Базата данни с мутации в **MEN1** е значително разширена след анализ на над **1100 герминативни линии** и **200 соматични мутации** [44]. Установено е, че мутациите са разпределени по цялата дължина на кодиращата област от 1830 базови двойки, включително и във фланкиращите **сайтове на сплайсинг**, без наличие на горещи точки за мутация [34–36, 39, 45, 46].

Разпределението на мутациите е както следва:

- **41%**: инсерции/делеции с изместване на рамката (frameshift)
- **23%**: нонсенс мутации (stop-кодони)
- **6%**: инсерции/делеции в рамката
- **20%**: миссенс мутации (смяна на аминокиселина)
- **9%**: дефекти в сплайсинг сайтовете
- **~1%**: груби генни делеции (пълни или частични)

Около **68%** от миссенс мутациите засягат аминокиселини, които са консервативни при различни видове — човек, мишка, зебрафиш, дрозофила. Приблизително половината от всички идентифицирани мутации са уникални, докато останалите се повтарят при несвързани пациенти, което вероятно се дължи на повтарящи се ДНК последователности, предразположени към грешки при репликация.

Сравнението на клиничните фенотипи при пациенти с еднакви мутации не показва ясни **генотип–фенотип** корелации. Над две трети от мутациите (вкл. frameshift, нонсенс и някои сплайсинг дефекти) водят до **загуба на функцията** на протеина **менин**, което подкрепя хипотезата, че MEN1 е туморен супресор.

Допълнително, някои сплайсинг мутации водят до аберантни иРНК продукти — чрез задържане на интрони, загуба на сплайсинг сайтове или създаване на неканонични такива. Миссенс мутациите и делециите в рамката (20–30%) могат да засегнат ключови домейни за взаимодействие на менин с неговите партньори, да нарушат регулацията на целеви промотори или да ускорят **протеолитичното му разграждане**.

Някои проучвания показват понижени нива на мутантния транскрипт на менин спрямо див тип и срещани доброкачествени полиморфизми [34]. Това вероятно е резултат от **ускорено разграждане** чрез **убиквитин-протеазомния път**. Мутантните форми на менин, за разлика от дивия тип, взаимодействат с **молекулярния шаперон Hsp70** и с убиквитин лигазата **CHIP**, като това взаимодействие благоприятства убиквитинирането и последващото разграждане **in vivo**.

Менин: протеинът MEN1

Менинът е ядрен протеин, състоящ се от **610 аминокиселини** с молекулна маса около **67 kDa**, силно консервиран сред различни видове: **98% идентичност при мишка**, **97% при плъх**, **75% при зебра** и **47% при дрозофила** [47–51]. Аминокиселинната последователност на човешкия и мишия **MEN1** протеин показва **95,8% идентичност** и **98,4% функционално сходство**. Средният еволюционен консервационен индекс на аминокиселините е около **87**. Анализът на първичната структура на менина не разкрива значима хомология с който и да е друг известен човешки или бозайников протеин, нито присъствие на ясно дефинирани структурни мотиви или сигнални пептиди. Липсата на такива структурни ориентири усложнява разкриването на функционалните механизми на менина и на неговата роля като **туморен супресор**.

Тъй като от аминокиселинната последователност и мутационния профил не могат да бъдат изведени категорични функции, повечето знания относно биологичната роля на менина произхождат от **in vitro** експерименти. Данните от такива изследвания показват, че менинът се локализира **преимуществено в клетъчното ядро** [52], като съдържа **три независими сигнала за ядрена локализация (NLS) – NLS1 (аминокиселини 479–497), NLSa (546–572)** и **NLS2 (588–608)**. Всички те са разположени в **С-края** на протеина. Докладваните миссенс мутации и делеции в рамката на **MEN1** не засягат тези ядрени сигнали [4, 35, 36, 39, 40, 45, 53–56]. Обратно, съкращаващите мутации водят до загубата на поне един от NLS, което вероятно нарушава ядрения транспорт на менина.

Ядрената локализация на менина предполага участие в регулацията на **транскрипцията**, **репликацията на ДНК**, **контрола на клетъчния цикъл** и **поддържането на геномната стабилност**. Последните изследвания показват, че **свръхекспресията** на менин в **Ras-трансформирани клетки** (NIH3T3) води до обръщане на трансформирания фенотип — характеризиращ се с намалена пролиферация, потиснат растеж в мек агар и инхибиране на туморогенността при **имунодефицитни мишки** [57].

Натрупват се доказателства, че менинът може да участва и във **възстановяването или синтеза на ДНК**, макар че точният механизъм все още не е напълно изяснен. В последните години е установено, че менин взаимодейства с редица протеини, участващи в **регулацията на транскрипцията**, **геномната стабилност**,

деленето и **пролиферацията** на клетки. Все още обаче няма директни доказателства, че който и да е от тези партньори или свързани пътища е **задължително замесен в туморогенезата при MEN1**.

JunD – първият установен партньор на менина

Първият идентифициран протеинов партньор на менина е **JunD** — транскрипционен фактор от фамилията **AP-1**, участващ в **отрицателна регулация на клетъчната пролиферация**. Взаимодействието между менин и JunD се осъществява чрез **N-терминалния домен за транскрипционна активация на JunD**, както и **N-края (аминокиселини 1–40)** и **централните домени (139–242 и 323–428)** на менина.

Менинът от **див тип** потиска JunD-стимулираната транскрипция чрез **механизъм, зависим от хистон-деацетилаза (HDAC)**, осъществяван посредством свързване с **mSin3A** – универсален транскрипционен корепресор [58, 59]. Това предполага, че менинът инхибира експресията на определени гени, като **рекрутира HDAC комплекси към съответните промотори**.

Централната област на менин (аминокиселини 371–387) съдържа **α-спирален домен за взаимодействие с mSin3A**, необходим за формирането на **менин–mSin3A–HDAC** комплекс. Този комплекс потиска транскрипционната активност на JunD, като това потискане може да бъде облекчено чрез **инхибитори на HDAC**.

Нарушаването на взаимодействието между менин и JunD изглежда играе съществена роля в **туморогенезата при MEN1 синдрома**, като евентуален **молекулен механизъм на загуба на супресорна функция**.

Ядрен фактор κB (NF-κB)

Менин взаимодейства директно с три члена на семейството на транскрипционни регулатори на ядрения фактор **NF-κB**: **NFKB1 (p50)**, **NFKB2 (p52)** и **RelA (p65)** [60]. Тези протеини регулират експресията на множество гени, свързани с клетъчното оцеляване, пролиферация и туморогенеза в различни тъкани. Менинът осъществява взаимодействие чрез централния им домейн (аминокиселини 305–381), като потиска **NF-κB-медиираната транскрипционна активност**. Особено важно е дозозависимото инхибиране на транскрипционната активност, медиирана от **p65**, което се осъществява по специфичен начин.

Потискането на NF-κB от менин се свързва с **индукция на апоптоза** и **забавяне на клетъчния растеж**, подчертавайки възможната му тумор-супресорна роля в тази сигнална каскада.

Трансформиращ растежен фактор β (TGF-β) и Smad пътища

Менинът участва и в регулацията на сигналните пътища на **трансформиращия растежен фактор β (TGF-β)** чрез директно взаимодействие с **C-терминалния домейн на Smad3** – ключов медиатор на TGF-β сигнализацията [61]. За това взаимодействие са критични аминокиселините 101–195 от менин. Чрез това свързване менинът подпомага **инхибиторния ефект на TGF-β върху клетъчния растеж**.

Инактивирането на менин нарушава TGF-β-медиираната транскрипция и блокира неговите антипролиферативни ефекти, създавайки условия за **туморогенеза**. Нарушената TGF-β сигнализация е свързана с развитието на тумори в **предния дял на хипофизата**, **панкреаса** и **паращитовидните жлези** [62].

В хипофизни клетки, загубата на менин блокира сигнализацията не само на TGF-β, но и на **активин** – друг член на TGF-β фамилията, който инхибира пролиферацията и освобождаването на хормони. Тези ефекти изискват присъствието на див тип менин и активиран **Smad3 сигнален път** [63]. Активинът потиска експресията на **Pit-1**, транскрипционен фактор, критичен за развитието на **лактотропни клетки**, както и за индуциране на експресията на **пролактин (PRL)** и **растежен хормон (GH)**. Мутации в MEN1, водещи до инактивиране на менина, нарушават този път и водят до **повишена клетъчна пролиферация** и **свръхекспресия на PRL и GH**.

В ендокринните клетки на панкреаса менинът потиска **промоторната активност на инсулина** и инхибира **глюкозо-индуцираната секреция на инсулин**. Освен това, експресията на менин в **инсулиномни клетки** е свързана с повишена **апоптоза**, а дерегулацията на взаимодействието между менин и Smad3 може да промени този баланс, допринасяйки за туморна прогресия [64].

TGF-β също функционира като отрицателен регулатор на **пролиферацията и секрецията на паратироиден хормон (PTH)** в паращитовидните клетки. При **изчерпване на менин**, TGF-β сигнализацията се нарушава, което води до загуба на антипролиферативната регулация и вероятно допринася за **паратироидна туморогенеза** [65].

Менин и остеогенеза: взаимодействие със Smad пътищата

Взаимодействието на менин със **Smad пътищата** има значение не само за инхибиране на туморогенезата, но и за регулацията на **остеобластната диференциация** и **развитието на костната тъкан**. Скорошни данни сочат, че менинът е важен както за ранната, така и за късната диференциация на остеобласти и е от ключово значение за процеса на **интрамембранозна осификация**.

Менин насърчава ангажираността на **мултипотентните мезенхимни стволови клетки** към остеобластна линия чрез взаимодействие с **BMP-2–Smad1/5–Runx2 каскадата**, регулирайки я на ниво BMP-2 и Smad1/5 [66]. Загубата на див тип менин възпрепятства този процес и инхибира остеобластната диференциация. Допълнително, взаимодействието между менин и **Smad3** играе инхибиторна роля в **по-късната остеобластна диференциация**, регулирайки негативно

BMP2–Runx2 сигналния път. Това подчертава сложната роля на менина като **двуфазен регулатор на остеогенезата**.

Nm23H1 – предполагаем метастазен супресор

Менинът взаимодейства (чрез аминокиселини 1–486) с **Nm23H1**, предполагаем **супресор на метастази**, в клетки от бозайници [68]. Това взаимодействие позволява на менина да функционира като **атипична GTP-аза**, стимулирана от Nm23H1, способна да **хидролизира GTP**. Макар точната роля на тази GTP-хидролизираща активност в регулацията на транскрипцията да остава неизяснена, това представлява потенциален механизъм, чрез който се проявява тумор-супресорната функция на менина.

Загуба на стабилност или функционалност на менина вследствие на мутации може да наруши GTP-азната активност, допринасяйки за **развитието на тумори при MEN1**. Освен това, Nm23H1 е асоцииран с **центрозомата** – органела, ключова за поддържането на **хромозомната стабилност**. Това подкрепя хипотезата, че взаимодействието менин–Nm23H1 участва в **контрола на геномната цялост**.

Този механизъм се потвърждава от наблюдения, че **нормалните клетки при пациенти с MEN1** често показват повишени нива на **хромозомни аберации** [69–72], а туморите при MEN1 пациенти демонстрират по-голям брой **геномни изменения** в сравнение с аналогични спорадични тумори.

Homeobox-съдържащ протеин Pem

В моделни животински системи, **менин** е показал директно взаимодействие с **Pem – homeobox-съдържащ транскрипционен фактор**, изолиран при гризачи. Това взаимодействие се осъществява чрез кодоните **278–476** на менина [74]. Pem участва в регулацията на генното експресиране по време на развитието и диференциацията, като неговата експресия е тясно свързана с **андроген-зависимите етапи на сперматогенезата**. Той се експресира в **клетките на Сертоли** при възрастни мишки, както и в **епididима**, където сперматозоидите придобиват подвижност и оплодителна способност [75].

Въпреки че **Pem няма известен човешки хомолог**, сходството между мишия и човешкия менин предполага възможността за съществуване на **човешки протеин с аналогична функция**, участващ в същите клетъчни процеси. Подобна експресионна картина между MEN1 и Pem при мишки предполага възможна роля на менина в **регулацията на сперматогенезата** и **мъжката фертилност**. Всъщност, **стерилитет** е докладван при **хомозиготни мъжки мишки с MEN1 мутации**, а има съобщения и за **нарушена фертилност при мъже с MEN1 синдром** [76].

Инсулиноподобен растежен фактор-свързващ протеин 2 (IGFBP-2)

Менин от див тип, но не неговите мутантни форми, играе критична роля в **потискането на експресията на IGFBP-2** – член на семейството на **инсулиноподобните растежни фактори-свързващи протеини**, който регулира клетъчната пролиферация по **клетъчно-специфичен начин** [77]. Менинът инхибира транскрипцията на IGFBP-2 чрез **потискане на хроматиновата активация**, вероятно посредством взаимодействие с **хистон деацетилазни комплекси**.

Ключова роля за този процес играят **ядрените локализационни сигнали NLS1 и NLS2**, като мутации в който и да е от тях нарушават способността на менина да регулира IGFBP-2 [4, 36, 53]. Тези данни подчертават значението на ядрената локализация на менина за неговата **транскрипционна и тумор-супресорна функция**.

Протеин FANCD2 – компонент на системата Fanconi за възстановяване на ДНК

Менин взаимодейства специфично с **FANCD2**, ключов белтък от системата за възстановяване на ДНК при **анемия на Fanconi**, чрез кодоните **219–395** [78]. FANCD2 участва във възстановяване на **интерстренд-двоични кръстосани връзки** и защитава генома от мутагенни агенти. Интересно е, че **γ-облъчване** усилва взаимодействието между менин и FANCD2, а **загубата на експресия на менин** повишава **чувствителността на клетките към ДНК увреждане**.

Освен това, облъчването индуцира **натрупване на менин в ядрената матрица**, което предполага ролята му в **ремонт на ДНК и геномна стабилност**. Тези резултати се подкрепят от наблюденията, че **лимфоцитите на MEN1 пациенти**, третирани с мутагенни агенти, показват **хромозомни разкъсвания и преждевременно центромерно делене**, което липсва при здрави контроли [70, 79].

Репликационен протеин A2 (RPA2)

Менинът взаимодейства с RPA2 – протеин, свързващ се с едноверижна ДНК (**ssDNA**) и участващ в **репликацията, рекомбинацията, възстановяването на ДНК**, както и в регулацията на **апоптоза** и **генна експресия** [80]. Това взаимодействие се осъществява чрез **N-терминалния (1–40)** и **централния (286–448)** домейн на менина, и **централния домейн на RPA2 (43–171)**.

Доказано е, че някои **миссенс мутации в MEN1** нарушават това взаимодействие, което вероятно компрометира способността на менина да модулира функциите на RPA2 в процесите на **геномна стабилност** и **увреждане на ДНК**.

Атаксия-телеангиектазия-мутирана и свързана с Rad3 (ATR) киназа

Пътят на **ATR киназата**, активиран при **UV-индуцирано ДНК увреждане**, също се оказва свързан с менин. Установено е, че след облъчване с **ултравиолетова светлина**, менин се локализира в **хроматиновата фракция** на ядрото [81].

Тази субнуклеарна локализация е **зависима от ATR сигналния път** и неговата низходяща мишена **CHK1**. Свръхекспресията на активен CHK1 **имитира UV облъчване**, предизвиквайки локализация на менина в хроматина. Въпреки тези наблюдения, **молекулярният механизъм**, чрез който CHK1 регулира тази локализация, както и **биологичните последствия**, все още остават неизяснени.

Обобщение: Менин – мултифункционален туморен супресор

Менин, кодираният от гена **MEN1** ядрен протеин, изпълнява **ключови тумор-супресорни функции** в ендокринната и неендокринната тъкан чрез участие в **епигенетични, транскрипционни и ДНК-възстановителни механизми**.

1. Епигенетична регулация

Менин служи като **епигенетичен модулатор**, участвайки в регулацията на хроматиновото състояние чрез взаимодействие с **хистон деацетилазни комплекси (HDAC)** и **транслационни корепресори** като mSin3A. Чрез тези взаимодействия менин потиска експресията на ключови гени, включително **JunD** и **IGFBP-2**, чрез **деацетилация на хистони** и хетерохроматинова кондензация. Това показва, че менин играе важна роля в **модулиране на достъпността на хроматина** и **епигенетично потискане на пролиферативни гени**.

2. Транскрипционен контрол

Менинът участва директно в регулацията на **транскрипционни фактори**, включително JunD, NF-κB, Smad3 и Pit-1, като действа като **инхибитор** на тяхната транскрипционна активност. Чрез тези взаимодействия менин модулира клетъчния растеж, диференциацията и хормоналната секреция в ендокринни тъкани. Нарушаването на тези процеси при **MEN1 мутации** води до **дезрегулация на транскрипцията**, което допринася за **туморогенезата**.

3. Възстановяване на ДНК и геномна стабилност

Менинът играе критична роля и в **поддържането на геномната цялост**, чрез взаимодействия с **FANCD2**, **RPA2** и участието му в **ATR/CHK1 пътя**, активиран при UV-индуцирано увреждане на ДНК. Менинът улеснява **възстановителните процеси** при двуверижни и едноверижни разкъсвания на ДНК и предпазва от **хромозомна нестабилност**, доказано чрез наблюдения на повишени хромозомни аберации при лимфоцити на MEN1 пациенти.

Тази **мултифункционалност** прави менина критичен елемент в **поддържането на клетъчната хомеостаза**, а неговата загуба – централен механизъм за **туморогенезата при MEN1 синдрома**.

Литература

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971;68(4):820–823.

2. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):355–370.

3. Conemans EB, et al. Primary hyperparathyroidism and the MEN1 gene: mutations and clinical correlations. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):E408–E417.

4. Lemmens I, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. Hum Mol Genet. 1997;6(7):1177–1183.

5. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations. Hum Mutat. 2008;29(1):22–32.

6. Dreijerink KM, et al. Menin: tumor suppressor and transcriptional regulator. Endocr Relat Cancer. 2017;24(10):T173–T185.

7. Yang Y, Hua X. In search of tumor suppressing menin functions. Mol Cell Endocrinol. 2007;265–266:34–41.

8. Milne TA, et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(3):749–754.

9. Imachi H, et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcription. Oncogene. 2000;19(39):4926–4932.

10. Scacheri PC, et al. Interaction of menin with JunD affects transcriptional regulation by AP1. Oncogene. 2006;25(1):63–71.

11. Kim H, et al. Menin represses JunD-mediated transcription by associating with the mSin3A-histone deacetylase complex. J Biol Chem. 2003;278(47):44730–44738.

12. Karnik SK, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes. Science. 2007;318(5851):806–809.

13. Schnepp RW, et al. Menin induces apoptosis via caspase activation in Ras-transformed cells. J Biol Chem. 2004;279(43):43974–43980.

14. Yang Y, et al. Menin mediates DNA damage response by interacting with FANCD2 and RPA2. Biochem Biophys Res Commun. 2009;390(1):35–40.

15. Fang Z, et al. ATR/CHK1 pathway mediates subnuclear localization of menin in response to DNA damage. Cell Signal. 2020;69:109553.

16. Balogh K, et al. Menin maintains DNA methylation and represses transcription of insulin-like growth factor binding protein 2. Mol Endocrinol. 2006;20(8):2179–2192.

17. Hughes CM, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. Mol Cell. 2004;13(4):587–597.

18. Dreijerink KMA, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) protein menin regulates the TGF-beta signaling pathway. Cancer Res. 2006;66(10):4949–4955.

Kaji H, et al. Menin suppresses proliferation of pituitary cells through active TGF-beta signaling pathway. J Clin

Invest. 2001;108(3):375–384.

Chandrasekharappa SC, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science. 1997;276(5311):404–407.

Sugimoto T, et al. Function of Pem in testicular development and Sertoli cell biology in mice. Dev Biol. 2012;364(1):75–87.

Biondi CA, et al. The tumor suppressor menin interacts with the transcription factor Pem and represses gene expression. Dev Biol. 2003;263(2):292–305.

Менин и междинните филаментни протеини

Въпреки че менинът е добре установен като **ядрен протеин**, последни изследвания разкриват негови взаимодействия и в **цитоплазмата**, включително с **междинни филаментни протеини** като **глиален фибриларен киселинен протеин (GFAP)** и **виментин** – компоненти на цитоскелетната структура. Менин и GFAP показват **съвместна локализация в S–G2 фазата** на клетъчния цикъл при глиомни клетки [98, 99].

Тези наблюдения подкрепят хипотезата, че междинните филаменти **служат като цитоплазмена секвестрационна мрежа** за менина по време на определени фази на клетъчния цикъл, като по този начин ограничават достъпа му до ядрото и **инхибират неговата транскрипционна активност**. Възможно е менин да има **инхибиторна роля преди началото на S-фазата**, която изисква временно изнасяне на протеина в цитоплазмата, за да се осигури прогресията на клетъчния цикъл [100].

Клинична генетика на MEN1 синдрома

Синдромът **MEN1** е **високо пенетриращ автозомно-доминантен генетичен синдром**, характеризиращ се с ранно начало и мултиорганна ангажираност. Около **50% от засегнатите пациенти проявяват симптоми до 20-годишна възраст**, а над **95% до 40-годишна възраст** [101].

Налице е **значителна вътре- и междуфамилна вариабилност** по отношение на възрастта на проявление, клиничната тежест и спектъра на туморите. Въпреки множеството проучвания, досега **не са установени стабилни генотип–фенотип корелации**, което предполага участие на **допълнителни генетични и епигенетични модификатори**, както и влияние на околната среда [35, 39, 40].

Съвременната клинична диагностика на MEN1 включва **секвениране на кодиращите екзони**, **сканиране за точкови мутации**, както и **анализ на големи делеции или дупликации** чрез **MLPA** и **анализ на връзките**.

Клинични особености на MEN1-свързаните тумори

Пациентите с MEN1 обикновено се представят с **множество паратиреоидни аденоми**, **аденоми на предния дял на хипофизата** и **гастроентеропанкреатични (GEP) невроендокринни тумори**, които са характерни за класическия MEN1 фенотип. Възможни са и други **ендокринни и неендокринни неоплазми**, като **бронхиални, тимусни и кожни лезии**, в различни комбинации.

Интерес представлява т.нар. **вариант Burin**, при който се наблюдава **по-висока честота на пролактиномите (40%)** и **по-ниска честота на гастриномите (10%)**, в сравнение с типичните стойности (22% и 42%, съответно) [102].

MEN1-асоциираните тумори **се различават клинично от техните спорадични аналози**, като се характеризират с **по-ранна възраст на поява**, **мултифокалност**, **по-чести рецидиви** и **различен отговор на лечение**.

Таблица 9. Сравнение на клиничните характеристики на спорадични и MEN1-свързани тумори

Спорадични тумори	MEN1-асоциирани тумори
Паратиреоидна болест: Често започва в 6-то десетилетие, обикновено единичен аденом, 2:1 (жени:мъже), рядко рецидиви	**MEN1 HPT**: Начало през 3-то десетилетие, множествени аденоми, няма полово разпределение, чести рецидиви
Гастриноми: Често в панкреаса, поява след 50 г.	**MEN1 гастриноми**: Появяват се преди 50 г., ~90% в дуоденума
Инсулиноми: Обикновено единични, макроаденоми, след 40 г.	**MEN1 инсулиноми**: Могат да са множествени, често по-рано (30 г.)
Хипофизни аденоми: Рядко макроаденоми, добър отговор на терапия	**MEN1 хипофизни тумори**: Често макроаденоми, плурихормонална секреция
Карциноиди: Най-често в червата, серотонин-секретиращи, със синдром	**MEN1 карциноиди**: Чести в бронхи, тимус, GEP тракт, не секретират серотонин

Литература

⚠ *Литературните справки от №1–22 са изброени по-горе и покриват основните молекулярни и функционални аспекти на менина. Тук добавям нови източници за последните теми:*

1. Guru SC, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, interacts with GFAP and intermediate filaments. J Biol Chem. 2001;276(1):115–121.

2. Strickland DK, et al. Regulation of menin during the cell cycle: cytoplasmic retention and degradation in S phase. Cell Cycle. 2015;14(4):604–616.

3. Giraud S, et al. Phenotype-genotype correlation in MEN1: analysis of 339 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):184–190.

4. Ellard S, et al. MEN1 mutation detection in clinical practice: genotypic and phenotypic correlations. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(6):727–736.

5. Thakker RV, Newey PJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: De Groot LJ, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2023.

6. Christakis I, et al. MEN1-related duodenopancreatic neuroendocrine tumors: Clinical characteristics and management. World J Gastroenterol. 2015;21(36):10261–10273.

7. Brandi ML, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: revised guidelines for diagnosis and therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(3):675–700.

Паращитовидни жлези

Първичният хиперпаратиреоидизъм (PHPT) е **най-честата ендокринна проява** при пациенти със синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (**MEN1**), като засяга **почти 100% от пациентите до 50-годишна възраст** [100]. Приблизително **90% от случаите** PHPT е **първата ендокринна проява** на заболяването и може да се изяви още в **детска възраст**, включително и на 8 години [102].

За разлика от спорадичния PHPT, който най-често започва **след 50-годишна възраст** и обикновено е причинен от **единичен паратиреоиден аденом**, **MEN1-свързаният PHPT** започва **по-рано** (между 20 и 25 години) [101,103] и се характеризира с **мултигландуларна хиперплазия**, при която **всички паращитовидни жлези** са засегнати.

Интересен факт е, че **паратиреоиден карцином** се среща **рядко** при MEN1, за разлика от определени спорадични форми. Клинично, симптомите на паратиреоидна хиперфункция при MEN1 **не се отличават значимо** от тези при спорадичен PHPT и включват **продължителна асимптоматична хиперкалциемия** с **нисък процент на усложнения**. Въпреки това, **хиперкалциемията** при MEN1 може да **увеличи секрецията на гастрин**, което води до **обостряне на синдрома на Zollinger–Ellison (ZES)**.

Най-чести симптоми на хиперкалциемия при MEN1

Органи/системи	Клинични прояви
Централна нервна система	Летаргия, депресия, объркване, нарушено внимание
Гастроинтестинален тракт	Анорексия, гадене, запек, повръщане, язва
Бъбреци	Полиурия, дехидратация, хиперкалциурия, нефролитиаза
Скелет	Остеопения, патологични фрактури, остеопороза
Сърдечно-съдова система	Хипертония, скъсен QT интервал

Невроендокринни тумори на гастроентеропанкреатичния (GEP) тракт

Невроендокринните тумори на **гастроентеропанкреатичния (GEP) тракт** се срещат при **30–80% от пациентите с MEN1** и са **втората най-честа** клинична изява на синдрома [104,105]. За разлика от спорадичните GEP тумори, те обикновено възникват **десетилетие по-рано**, **са множествени**, и **включват разнообразие от хормонално активни и неактивни лезии**.

Множество аденоми могат да бъдат разпръснати из целия панкреас, като броят им може да достигне **десетки до стотици**. Размерите варират от **микроаденоми** до макроаденоми >0.5 cm. Около **2/3 от тези тумори** са **функционални**, продуциращи гастрин, инсулин, соматостатин, глюкагон, VIP и др., свързани с различни **ендокринни синдроми**.

Най-чести функционални GEP тумори при MEN1:

- Гастриноми – 54%
- Инсулиноми – 15%

Нефункционалните тумори и **инсулиномите** обикновено се намират **в панкреаса**, докато **гастриномите** се локализират **в субмукозата на дуоденума** или **в меките тъкани около панкреаса**, а **не** в лигавицата, където нормално се намират G-клетките.

Гастриноми и синдром на Zollinger–Ellison (ZES)

Гастриномите представляват **около 54% от функционалните GEP тумори при MEN1**, като **~90% от тях са дуоденални**. Те са водеща причина за **синдрома на Zollinger–Ellison (ZES)**, който се характеризира с **хиперсекреция на стомашна киселина**, водеща до:

- Езофагит и рефлукс
- Епигастрална болка и повръщане
- Дуоденални и йеюнални язви
- Хронична диария
- Загуба на тегло

Приблизително **40% от MEN1 пациентите** развиват ZES, обикновено **преди 40-годишна възраст** – около **10 години по-рано** от пациентите със спорадични гастриноми [106].

MEN1 гастриномите често са **множествени**, и **половината от тях са вече метастазирали** при поставяне на диагнозата. Те представляват **основна причина за заболеваемост и смъртност при MEN1**, особено при:

- **Панкреасни гастриноми** (по-агресивни от дуоденалните)
- **Чернодробни метастази**
- **Много високи нива на гастрин**
- **Ектопичен синдром на Кушинг**

Интересно е, че **нодалните метастази** нямат ясно установено влияние върху прогнозата, за разлика от чернодробните.

Инсулиноми

Инсулиномите, произхождащи от β-клетките на панкреаса, възникват при **приблизително 10%** от пациентите с MEN1 [106,107]. Често те се асоциират с гастриноми и се проявяват **в третото десетилетие от живота**, **десетилетие по-рано** от техните спорадични аналози.

MEN1-свързаните инсулиноми могат да бъдат **единични или множествени**, като най-често са **доброкачествени** и с диаметър между **1–4 cm**. Клинично се характеризират с **хипогликемични епизоди**, възникващи **след гладуване или физическо натоварване**, които се облекчават след прием на глюкоза.

За разлика от много пациенти със спорадични инсулиноми, тези с MEN1 **рядко развиват затлъстяване**, въпреки честите хипогликемии.

Литература

1. Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(4):801–819.

2. Brandi ML, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN1 and related disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(3):675–700.

3. Goudet P, et al. MEN1 disease occurrence in childhood and adolescence: clinical and genetic screening features. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(2):469–480.

4. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):355–370.

5. Triponez F, et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a multicentric study. Ann Surg. 2006;244(4):637–644.

6. De Laat JM, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in MEN1: a systematic review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer. 2020;27(7):R265–R285.

7. Christakis I, et al. MEN1-related duodenopancreatic neuroendocrine tumors: clinical characteristics and management. World J Gastroenterol. 2015;21(36):10261–10273.

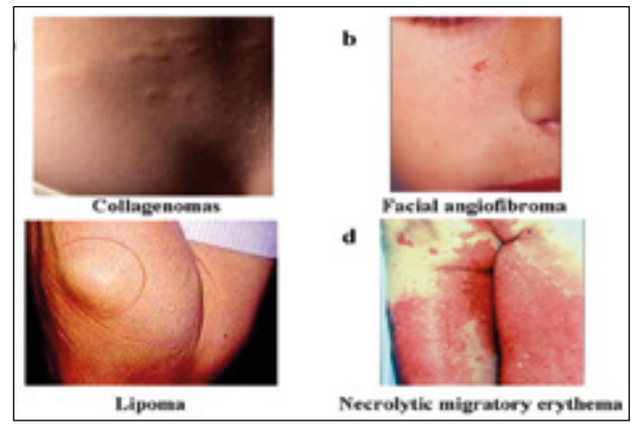
8. Norton JA, et al. Duodenal neuroendocrine tumors: MEN1-associated and sporadic cases compared. Ann Surg. 2006;244(5):761–769.

9. Kouvaraki MA, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in MEN1. World J Surg. 2002;26(8):909–916.

10. Halfdanarson TR, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): epidemiology and prognosis. Endocr Relat Cancer. 2022;29(1):R17–R30.

Глюкагономи

Тези глюкагон-секретиращи тумори на α-островни клетки са докладвани при няколко пациенти с MEN1. Те обикновено са единични макроаденоми по-големи от 3 cm (107). Глюкагономите могат да се проявят с кожен обрив (некролитична мигриращa еритема; венозна тромбоза, анемия, диария, анорексия, загуба на тегло, стоматит, хипергликемия, непоносимост към глюкоза и хиперглюкагонемия.



Кожна проява на MEN1 синдром. Панел a: колагеноми; Панел b: лицев ангиофибром; Панел c: липом; Панел d: некролитична мигриращa еритема, получена от глюкагоном

VIPоми

VIPомите са редки **функционални невроендокринни тумори**, които секретират **вазоактивен интестинален пептид (VIP)**. Те причиняват **WDHA синдром – водниста диария, хипокалиемия и ахлорхидрия** [108]. В контекста на **MEN1**, VIPомите са изключително редки, с описани **само отделни клинични случаи**.

PPоми

PPомите са тумори, които секретират **панкреатичен полипептид (PP)**. Те са установявани при някои пациенти с MEN1, но **повишената секреция на PP няма установена клинична значимост**. Обикновено тези тумори са **биохимично, но не и клинично активни**.

Нефункционални GEP тумори

Нефункционалните тумори на гастроентеропанкреатичния тракт са **често срещани при MEN1**, като засягат **около 20% от пациентите**. Въпреки липсата на хормонална активност, те **могат да демонстрират злокачествен потенциал**, особено при по-големи размери (>2 см), и подлежат на редовен клиничен мониторинг.

Тумори на предния дял на хипофизата

Аденомите на предния дял на хипофизата се срещат при **15% до 90%** от пациентите с MEN1 [106]. При **25% от спорадичните и 10% от фамилните случаи**, те представляват **първа клинична проява** на синдрома. Аденомите при MEN1 са **обикновено единични**, с **инвазивност в 10–15% от случаите** и **изключително рядка злокачествена трансформация**.

Клиничната картина се определя както от **секреторния профил**, така и от **механичния ефект** на тумора. Макроаденомите могат да компресират **хиазмата на зрителния нерв**, причинявайки **битемпорална хемианопия**, замъглено зрение, главоболие, или да доведат до **хипопитуитаризъм**.

Хормонална секреция на MEN1 хипофизни аденоми	**Честота**
Пролактин (пролактиноми)	~60%
GH (соматотропин)	~25%
ACTH	~3%
Нефункционални тумори	Останалите

Плурихормоналната секреция е по-честа при MEN1, отколкото при изолирани хипофизни тумори [109]. Средната възраст при диагноза е около **40 години**.

Пролактиноми

Пролактиномите са **най-честите хипофизни тумори** при MEN1 и могат да секретират **самостоятелно пролактин** или в комбинация с **GH**. Симптомите при жените включват **аменорея, галакторея и инфертилитет**, а при мъжете — **понижено либидо, импотентност, хипогонадизъм**, и по-рядко **гинекомастия**.

GH-секретиращи тумори

Тези тумори са **вторите най-чести хипофизни лезии при MEN1**, след пролактиномите. Хиперсекрецията на **растежен хормон** води до **гигантизъм при деца** и **акромегалия при възрастни**.

Други ендокринни тумори, свързани с MEN1

Адрено-кортикални тумори

Тумори на надбъбречната кора се откриват при **20–40% от пациентите** [3]. Те обикновено са **нефункционални** и протичат индолентно. Рядко функционални тумори могат да секретират **кортизол, алдостерон или андрогени**, причинявайки **синдром на Кушинг** или **хипералдостеронизъм**.

Феохромоцитом

Изключително **рядък тумор при MEN1** (<1%) [106], но има **клинично значение**, особено преди оперативни интервенции, поради риска от **хипертонична криза**. Диагнозата се поставя чрез **анализ на уринни или серумни катехоламини**.

Тумори на щитовидната жлеза

Съобщени са тиреоидни лезии като **аденоми, колоидни гуши и карциноми** при >25% от пациентите с MEN1 [101]. Въпреки това, **високата честота на тиреоидни заболявания в общата популация** предполага, че тази асоциация **може да е случайна**.

MEN1-свързани неендокринни тумори

Карциноидни тумори

Карциноидите се срещат при ~10% от пациентите с MEN1 [106], и могат да бъдат **бронхиални, тимусни или гастроинтестинални** (тип II ECL клетъчни тумори). **Тимусните карциноиди** са по-чести при **мъже пушачи** и могат да бъдат **агресивни и фатални**. Бронхиалните карциноиди, по-чести при жени, са обикновено **инертни**, но могат да метастазират или рецидивират [110].

Рядко, карциноидите **свръхсекретират ACTH, серотонин, GHRH** и водят до **карциноиден синдром** (зачервяване, диария, диспнея).

Кожни прояви: колагеноми и ангиофиброми

Колагеномите се наблюдават при **>70%** от пациентите [7]. Представят се като **симетрично разположени, кожно-оцветени възли** по шията, гърдите и горните крайници. **Лицеви ангиофиброми** – при **40–90%**, често като **множество акнеиформени папули**, понякога навлизащи в червената граница на устните.

Липоми

Срещат се при **20–30%** от MEN1 пациенти [7]. Обикновено са **подкожни, множествени и доброкачествени**, с ниска склонност към рецидивиране след хирургично отстраняване.

Лейомиоми

Рядко се съобщават лейомиоми на **хранопровода, матката или ректума**, произхождащи от **гладкомускулна тъкан**. Обикновено са **безсимптомни и доброкачествени**.

ЦНС тумори: менингиоми и епендимоми

Менингиоми се установяват при **до 8%** от MEN1 пациенти [111], обикновено в по-късна възраст. **Гръбначни епендимоми** са изключително редки (~1%), като връз-

ката с **локуса 11q13** се разглежда, но не е категорично установена [112].

Литература

1. Ramnani R, et al. VIPomas and MEN1: case report and literature review. Pancreas. 2020;49(8):1035–1039.

2. Marini F, et al. Pituitary tumors in MEN1: characteristics, diagnosis, and management. Endocrine. 2022;76(3):583–598.

3. Thakker RV, Newey PJ. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2023.

4. Trump D, et al. Familial multiple endocrine neoplasia type 1: case study and genetic testing. J Med Genet. 2019;56(7):460–467.

5. Goudet P, et al. MEN1-related adrenocortical tumors: epidemiology and outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(12):e4984–e4992.

6. Chang JW, et al. MEN1 and thymic neuroendocrine tumors: risks and screening. J Thorac Oncol. 2021;16(2):e15–e18.

7. Giusti F, et al. MEN1-related non-endocrine tumors: skin and CNS manifestations. J Endocrinol Invest. 2023;46(1):1–11.

Диагноза

Клиничната диагноза на **множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1)** се основава на установяване на **ендокринни и неендокринни тумори**, характерни за синдрома. Диагностичният процес включва:

- **Биохимична оценка** на хормоналните нива,
- **Образни изследвания** (ехография, КТ, ЯМР, PET-CT, сцинтиграфия),
- **Ендоскопски методи** и **нуклеарномедицински техники**.

Тези инструменти **не разграничават** със сигурност MEN1-свързаните лезии от **спорадичните**, но **ранната възраст** на поява на симптоми (обикновено **преди 40 години**) може да насочи към наследствена етиология. При пациенти с ранна поява на:

- **хиперпаратиреоидизъм**,
- **гастринома**,
- **пролактином**, или при наличие на **кожни лезии** (ангиофиброми, колагеноми, липоми), вероятността за MEN1 значително нараства.

Изследванията за **повишени серумни хормони** или **метаболити в урината** позволяват **ранно откриване на хормонално активни тумори**, обикновено **5–10 години преди появата на клинични симптоми**. Това отваря възможности за **ранна хирургична или фармакологична намеса**, което подобрява прогнозата.

Генетична диагноза

След **откриването на гена MEN1 през 1997 г.**, стана възможно **молекулярно генетичното потвърждаване** на синдрома. Генетичното изследване позволява:

- Ранно откриване на **асимптоматични носители**,
- Насочено **семейно проследяване**,
- Включване на носителите в **регулярни скринингови протоколи**,
- Потенциално **намаляване на заболеваемостта и смъртността**, свързани с MEN1.

Генетичният тест е препоръчителен за:

- **Пациенти с клинично подозрение за MEN1**,
- **Родственици на пациенти с доказана мутация**.

Тестването се препоръчва още **около 10-годишна възраст**, като единствената изисквана проба е **еднократна венозна кръв**. В повечето лаборатории се използва:

- **Секвениране на всички екзони** и
- **Анализ на интрон-екзонните граници** на **гена MEN1**.

Този тест не се нуждае от повторение, освен при съмнение за нови мутационни варианти.

Важно ограничение на стандартното секвениране е **невъзможността да се открият големи делеции** или **груби геномни пренареждания**. Такива аномалии съставляват **1–3% от зародишните MEN1 мутации** и могат да бъдат идентифицирани чрез:

- **Southern blot анализ** или
- **Мултиплексна лигазно-зависима сонда амплификация (MLPA)** [113,114].

Когато **мутация не може да бъде директно открита**, но има **фамилна анамнеза**, **анализът на връзката** (linkage analysis) може да бъде полезен, ако са налични **поне две засегнати поколения**. Чрез **хаплотипен анализ** с помощта на **микросателитни маркери** около локуса **11q13** може да се постигне висока **диагностична точност**, особено при анализ на голям брой засегнати родственици.

Допълнителни данни от **LOH (loss of heterozygosity)** анализи показват, че MEN1 генът е локализиран **теломерно спрямо PYGM** в минимален интервал от ~600 kb между **PYGM и D11S449** [115,116].

Липсата на **генотип–фенотип корелация** при MEN1 означава, че:

- **Локализацията на мутацията** не предсказва вида на тумора,
- **Клиничната изява** е непредвидима дори при пациенти със **същата мутация**.

Асимптоматичните носители изискват **редовно наблюдение**, а **отрицателните носители** могат да бъдат освободени от проследяване и няма риск да предадат мутацията на потомството.

Литература

1. Thakker RV, Newey PJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2023.

2. Brandi ML, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN1 and related disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(3):675–700.

3. Giusti F, et al. MEN1 syndrome: an update on clinical practice. Endocrine. 2023;80(2):201–214.

4. Ellard S, et al. Genetic testing for MEN1: current status and new challenges. Clin Endocrinol (Oxf). 2021;94(3):387–396.

5. Goudet P, et al. MEN1 mutation analysis in clinical practice: outcomes from a European cohort. Eur J Endocrinol. 2019;181(2):135–144.

6. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations. Hum Mutat. 2008;29(1):22–32.

7. Marini F, et al. Genetic and epigenetic mechanisms in MEN1 pathogenesis. J Clin Med. 2021;10(14):3067.

8. Pannett AA, Thakker RV. Molecular genetics of MEN1. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):355–370.

9. Al-Salameh A, et al. Clinical and genetic characteristics of MEN1 in a large French cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):dgz140.

10. Thakker RV. Genetics and pathogenesis of MEN1. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(1):1–18.

11. Bassett JHD, et al. MEN1 gene deletion detection by MLPA and correlation with clinical phenotypes. J Med Genet. 2016;53(2):112–119.

12. Agarwal SK, et al. Linkage and LOH analysis of the MEN1 locus. Hum Mol Genet. 1997;6(7):1169–1175.

Таблица 10. Препоръчителна програма за наблюдение при MEN1

Съгласно Международните насоки за диагностика и терапия на MEN синдроми [106]

Минимална програма за наблюдение при доказани носители на MEN1 мутация:

Възраст	**Изследване**	**Честота**
≥ 5 г.	Серум пролактин	Всяка година
≥ 5 г.	ЯМР на главата	На всеки 3–5 години (или при наличие на аденом)
≥ 8 г.	Серум калций (общ и йонизиран, коригиран по албумин)	Всяка година
≥ 8 г.	Паратиреоиден хормон (ПТХ)	Всяка година
≥ 20 г.	Серум гастрин (на гладно)	Всяка година
≥ 20 г.	Абдоминален ЯМР или КТ (панкреас, черен дроб, надбъбречни жлези)	На всеки 3–5 години
≥ 20 г.	КТ на гръден кош (бронхи, тимус)	На всеки 3–5 години
≥ 20 г.	Octreoscan сцинтиграфия	На всеки 3–5 години

Минимална програма за наблюдение при лица с 50% риск за MEN1 (непотвърден статус):

Възраст	**Изследване**	**Честота**
≥ 5 г.	Серум пролактин	Всяка година
≥ 10 г.	Серум калций и ПТХ	Всяка година
≥ 20 г.	Серум гастрин (ако има ZES симптоми)	Всяка година

Диагностични подходи според туморен тип

Паратиреоидни тумори

Диагностицират се **биохимично**, чрез:

- **Повишен ПТХ** (>60 pg/ml),
- **Хиперкалцемия**, коригирана с албумин (>2.6 mmol/L),
- **Йонизиран калций** (>1.4 mmol/L) [120].

Образна диагностика (ехография, MIBI сцинтиграфия) се използва **не за потвърждение, а за предоперативно локализиране**.

GEP невроендокринни тумори

Панкреас и дуоденум:

- **EUS** (ендоскопски ултразвук): чувствителност >75% за <1 cm лезии;
- **Octreoscan**: сцинтиграфия с (111In)-DTPA-октреотид;
- **Комбинация EUS + Octreoscan**: до 90% откриваемост [122,123].

Серумни маркери:

- **Хромогранин-А**: повишен при всички GEP тумори;
- Полезен при **мониториране на отговор на лечение**.

Гастриноми

Диагноза:

- **Хипергастринемия на гладно** (>1000 pg/ml): специфичен маркер;
- **Понижена или липсваща стомашна киселинност (ахлорхидрия)** трябва да се изключи, за да се избегнат **фалшиво положителни резултати**.

Потвърждаване:

- **Секретинов тест**: значително повишение на гастрина след секретин болус.

Инсулиноми

Диагноза:

- **72-часов гладов тест** – златен стандарт:
  - Хипогликемия <2.5 mmol/L,
  - Със **непотиснат инсулин** >3 μU/ml,
  - **Повишен С-пептид** >0.6 ng/ml,
  - **Проинсулин** >5 pmol/L [106,120].

Клинична триада (Whipple's triad):

1. Симптоматична хипогликемия,
2. Лабораторно потвърдена ниска глюкоза,
3. Облекчаване след прием на глюкоза.

Тумори на предния дял на хипофизата

Образна диагностика

Аденомите на предния дял на хипофизата се откриват чрез **ЯМР с контраст**, който е златен стандарт поради своята висока резолюция и способност да идентифицира микроаденоми (<10 mm). **КТ** се използва при противопоказания за ЯМР или за оценка на костни структури.

Пролактиноми

Пролактиномите са най-честите хипофизни тумори при MEN1.

Биохимична диагноза:

- **Повишена серумна концентрация на пролактин** на гладно:
  - *Жени (пременопауза)*: <20 ng/ml
  - *Жени (постменопауза) и мъже*: <15 ng/ml [120]
- **Нива >200 ng/ml** са силно подозрителни за макроаденом.
- **Причини за фалшиво положителни резултати**: бременност, кърмене, допаминови антагонисти, хипотиреоидизъм.

Други тумори, свързани с MEN1

Адрено-кортикални тумори

Повечето са нефункционални и се откриват **инцидентно** при абдоминален ЯМР/КТ.

Образни и биохимични подходи:

- **EUS** – най-чувствителен метод за лезии <1 cm.
- Биохимичен анализ включва:
  - **Серумен кортизол, ДХЕА-S, ренин, алдостерон**;
  - **24-часова урина** – метанефрини, катехоламини, VMA.

Феохромоцитом

Изключително рядък при MEN1 (<1%).

Диагностични стъпки:

1. **Биохимичен анализ**:
   - **Фракционирани метанефрини** в урина (или плазма),
   - **Ванилилбадемова киселина (VMA)**.

Образно локализиране:

- **КТ / ЯМР** на надбъбречни жлези.
- Карциноидни тумори

Образна диагностика:

- **КТ/ЯМР на гръдния кош** – скрининг за тимусни и бронхиални карциноиди.
- **Гастроскопия** – за стомашни карциноиди, често откривани инцидентно при пациенти със ZES.

Протоколи за наблюдение и лечение на тумори при MEN1

Поради **високата вероятност за развитие на злокачествени тумори**, особено **GEP невроендокринни тумори и бронхиални/тимусни карциноиди**, **рутинен скрининг и ранна диагностика** са критични.

Три основни категории пациенти, подлежащи на наблюдение:

1. Асимптоматични **носители на MEN1 мутация**,
2. Индивиди с **клинична диагноза MEN1**,
3. Асимптоматични лица с **50% риск**, при липса на генетично тестване.

Препоръчителен диагностичен интервал:

- **Ежегодно**, тъй като повечето MEN1-свързани тумори прогресират бавно [125,126].

Хирургична профилактика:

- **Профилактична тимектомия** по време на шийната хирургия за PHPT се препоръчва:
  - При **мъже с MEN1**, особено **пушачи**,
  - При **фамилна анамнеза за тимусен карциноид** [127].

Лечение на MEN1-свързани тумори

MEN1 не трябва да се разглежда само като ендокринна патология, а и като **наследствен туморен синдром**.

Хирургия

- Основно средство за контрол – особено при:
  - Гастриноми,
  - Инсулиноми,
  - Хиперпаратиреоидизъм,
  - Нефункционални тумори с размер >2 см или прогресия.

Медикаментозно лечение

- **Пролактиноми** – *допаминови агонисти* (каберголин, бромокриптин),
- **GH-секретиращи аденоми** – *соматостатинови аналози*, *пегвисомант*,
- **Гастриноми** – *PPI (омепразол, езомепразол)*,
- **Карциноиди и нефункционални GEP тумори** – *соматостатинови аналози (октреотид, ланреотид)* за контрол на растежа и симптомите.

Лъче- и химиотерапия

- Ограничена ефективност,
- Резервирани за **метастатични или иноперабилни** тумори.

Тумори на предния дял на хипофизата (продължение)

GH-секретиращи аденоми (акромегалия / гигантизъм)

Пациенти с **акромегалия или гигантизъм** в контекста на MEN1 обикновено имат повишени нива на **GH и IGF-1**.

Биохимична диагностика:

- Повишен **инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1)**,
- Липса на потискане на GH при **орално глюкозен толерансен тест (OGTT)**.

Лечение:

- **Хирургично отстраняване** чрез транссфеноидален достъп е предпочитан първичен подход,
- **Соматостатинови аналози** (октреотид, ланреотид) при нерезектабилни или рецидивиращи тумори,
- **GH рецепторни антагонисти** (пегвисомант) или **допаминови агонисти** (каберголин) в случаи на смесена секреция на GH/PRL,
- Лъчетерапия – при неуспешна хирургия и медикаментозна терапия.

Адрено-кортикални тумори

Както вече бе споменато, по-голямата част от адрено-кортикалните тумори при MEN1 са нефункционални.

Хирургично лечение:

- **Адреналектомия** е показана при:
  - хормонално активни тумори (напр. Кушинг синдром),
  - лезии >4–5 cm,
  - бързо растящи лезии или съмнителни на образна диагностика (нехомогенност, некроза, васкуларизация).
- Лапароскопски подход е предпочитан при по-малки лезии, без съмнение за злокачествена трансформация.

Феохромоцитом

При MEN1 този тумор е изключително рядък, но **предоперативната оценка на катехоламини** остава стандартна при планирана операция на надбъбречните жлези или хиперпаратиреоидизъм.

Терапия:

- Хирургично отстраняване (адреналектомия) след **адекватна предоперативна алфа-блокада** (фентоламин, феноксибензамин),
- В случаи на билатерална ангажираност – **едностранна адреналектомия**, ако е възможно, за запазване на надбъбречната функция.

Карциноиди (тимусни, бронхиални, стомашни)

Хирургично лечение:

- **Пълна резекция** на тимусен или бронхиален карциноид, когато е възможно,
- При пациенти подложени на шийна хирургия (напр. за PHPT) и с рискови фактори (мъжки пол, пушене) – **профилактична тимектомия** се препоръчва.

Допълнителна терапия:

- Соматостатинови аналози (октреотид) за **симптоматичен контрол** или **инхибиране на растежа**,
- Радионуклидна терапия при метастатично заболяване.

Колагеноми, ангиофиброми и липоми

Лезиите на кожата, макар и доброкачествени, могат да бъдат първоначален белег на MEN1.

Лечение:

- Обикновено **не се налага**, освен по козметични или функционални причини,
- **Хирургично отстраняване или лазерна терапия** е възможна при симптомни ангиофиброми.

Резюме на терапевтичния подход към MEN1-свързани тумори:

Туморен тип	Основно лечение	Допълнително лечение
PHPT	Субтотална / тотална паратироидектомия с автотрансплантация	Витамин D и калциева суплементация (при хипопаратироидизъм)
Гастринон	Хирургия (ограничена / радикална)	PPI, октреотид, химиотерапия
Инсулином	Хирургична резекция (енуклеация/резекция)	Интраоперативен ултразвук; мониторинг на глюкоза
Други GEP тумори	Хирургия при тумори ≥2 cm	Октреотид, стрептозотоцин, симптоматична терапия
Пролактином	Допаминови агонисти (каберголин)	Хирургия при рефрактерност
GH-секретиращ тумор	Хирургия (транссфеноидален достъп)	Соматостатинови аналози, пегвисомант, лъчетерапия
Адрено-кортикален тумор	Адреналектомия (при функционалност или голям размер)	Ендокринно наблюдение при нефункционални, стабилни лезии
Феохромоцитом	Адреналектомия (след алфа-блокада)	ЯМР/КТ за локализация, мониторинг
Карциноид (тимус/ бронхиален)	Хирургия / профилактична тимектомия	Октреотид, PRRT (радионуклидна терапия)

Други тумори, свързани с MEN1 (продължение)

Стомашни карциноиди (тип II ECL клетъчни карциноиди)

Тези тумори са силно свързани с **хипергастринемия**, причинена от гастриноми при MEN1 и синдрома на Zollinger-Ellison. Те се развиват **в хронично стимулираната от гастрин стомашна лигавица**, обикновено като **множествени, добре диференцирани лезии**, разположени в корпус/фундус на стомаха.

Диагностичен подход:

- **Гастроскопия** с биопсия е основно средство за откриване и проследяване,
- **Ендоскопски ултразвук (EUS)** за оценка на дълбочината и евентуална инфилтрация,
- **Serum Chromogranin A** може да бъде използван като биохимичен маркер.

Лечение:

- **Соматостатинови аналози** (напр. ланреотид, октреотид) за потискане на гастрин-секреция и ECL хиперплазия,

- **Ендоскопско отстраняване** на по-големи лезии (>1 cm) или такива с подозрение за инфилтрация,
- **Гастректомия** – при наличие на множество макролезии, локална инвазия или при липса на отговор към медикаментозно лечение.

Важно е, че при MEN1 пациентите с дългогодишна хипергастринемия, дори **малките тип II карциноиди могат да прогресират**, затова е необходим **редовен ендоскопски контрол**.

Липоми, колагеноми и ангиофиброми

Въпреки че кожните лезии не изискват лечение в повечето случаи, те имат **диагностична стойност** като ранни външни маркери за MEN1 и понякога могат да бъдат източник на **психосоциален дискомфорт**.

Терапия:

- **Хирургично отстраняване**, ако лезията причинява болка, функционален проблем или естетично притеснение,
- **Лазерна терапия** и дерматохирургични техники са опции при ангиофиброми,
- **Няма риск от злокачествена трансформация** – терапията е изцяло симптоматична или козметична.

Прогноза

Прогнозата при пациенти със **синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1)** варира значително в зависимост от:

- Броя и вида на засегнатите органи,
- Агресивността на туморите,
- Навременността на диагнозата и лечението.

Основни фактори, влияещи върху прогнозата:

- **Невроендокринни тумори на панкреаса и дванадесетопръстника** (особено гастриноми и не-функционални GEP тумори) са водеща причина за **заболеваемост и смъртност**,
- **Карциноидните тумори на тимуса** са свързани с **лоша прогноза** поради агресивно поведение и късно откриване,
- **Нефункционалните тумори** често се откриват късно и са трудни за проследяване.

Средна преживяемост:

- Пациентите с ранна диагностика и активно проследяване имат **нормална или почти нормална продължителност на живота**,
- Закъснялата диагноза или недостатъчното проследяване е свързано със значителна редукция в преживяемостта.

Нови терапевтични насоки и проучвания

С оглед на ограничените възможности за **радикално лечение** при напреднал MEN1, текущи изследвания и клинични изпитвания разглеждат:

- **Мишенна терапия**, като **mTOR инхибитори (еверолимус)** за панкреасни NETs,
- **PRRT (пептид-рецепторна радионуклидна терапия)** със 177Lu-DOTATATE за метастатични невроендокринни тумори,
- **Инхибитори на CDK**, епигенетични модулатори и **MENIN-инхибитори** – прицелни терапии, които атакуват специфични генетични или епигенетични механизми,
- Имунотерапията засега не показва добри резултати при добре диференцирани NET, но е в изследване при високостепенни тумори.

Синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1) – Финално резюме

1. Етиология и генетика

- MEN1 е **автозомно-доминантен** синдром, причинен от **мутации в тумор супресорния ген *MEN1***, локализиран на **11q13**, кодиращ протеина **menin**.
- Менин участва в **епигенетична регулация**, **ремонт на ДНК** и **контрол на транскрипцията** чрез взаимодействие с **хистонметилтрансферази**, **JunD**, **MLL1**, **NF-kB**, **SMAD3**, и **Pol II**.
- Липсата на корелация между **генотип и фенотип** изисква индивидуализирано наблюдение и терапия.

2. Основни клинични прояви

- MEN1 се характеризира с **три основни туморни локализации**:
  1. **Паратироидни тумори (PHPT)** – при почти всички пациенти до 50 г.
  2. **Гастроентеропанкреасни (GEP) невроендокринни тумори** – гастриноми, инсулиноми, нефункционални NET.
  3. **Аденоми на предния дял на хипофизата** – предимно пролактиноми и GH-секретиращи.

Допълнителни тумори:

- **Адрено-кортикални тумори**, **карциноиди** (бронхиални/тимусни/стомашни),
- **Кожни лезии** – ангиофиброми, липоми, колагеноми,
- Рядко: **менингиоми**, **епендимоми**, **лейомиоми**.

3. Диагноза

- **Клинична** – при наличие на ≥2 MEN1-свързани тумора.
- **Генетична** – чрез директно секвениране и/или MLPA; препоръчва се от 5-годишна възраст при фамилен риск.
- **Биохимична** – оценка на серумни хормони (пролактин, PTH, гастрин, инсулин, хромогранин A и др.).
- **Образна** – MRI/CT, EUS, Octreoscan, гастро- и ендоскопия.

4. Наблюдение

За пациенти с потвърдена мутация или диагноза:

- Биохимичен скрининг от 5–8 г. възраст.
- Образна диагностика на всеки 3–5 години от 20 г.
- Ендоскопско наблюдение при гастрин-секретиращи тумори.

За лица с фамилен риск, но неизвестен генетичен статус:

- Подобен протокол, но индивидуализиран според симптоми.

5. Лечение

◆ ***Паратироидни тумори*:**

- **Субтотална или тотална паратироидектомия с автотрансплантация**.
- Повишен риск от **рецидив** и **хипокалциемия** – нужда от проследяване.

◆ ***GEP тумори*:**

- **Гастриноми** – медикаментозна терапия (ИПП, октреотид), операция при показания.
- **Инсулиноми** – хирургична резекция; трудна медикаментозна контрола.
- **Други функционални/нефункционални NET** – наблюдение, хирургия при тумори >2 см.

◆ ***Хипофизни аденоми*:**

- Медикаментозна терапия при микроаденоми (каберголин, октреотид).
- Хирургия за макроаденоми и несекретиращи тумори.

◆ ***Адрено-кортикални тумори*:**

- Лапароскопска резекция за лезии >3,5 см.
- Функционална оценка с DHEA-S, кортизол, метанефрини.

◆ ***Карциноиди*:**

- **Тимусни и бронхиални** – хирургия; висока рецидивност и метастазиране.
- **Стомашни (тип II)** – наблюдение, соматостатинови аналози; гастректомия при макролезии.

7. Персонализирана профилактика и хирургия

- При високорискови пациенти (особено мъже пушачи) се обсъжда **профилактична тимектомия**.
- Преценката за хирургична намеса и интервал на наблюдение е силно зависима от **фамилната история**, **молекулярно-генетичния статус** и **индивидуалния туморен профил**.

8. Прогноза и проследяване

- **Прогнозата се определя от локализацията и агресивността** на невроендокринните тумори.
- Най-значим принос към **смъртността имат гастриномите и тимусните карциноиди**.
- **Ранното откриване и интервенция** значително подобряват преживяемостта.
- Препоръчва се **ежегодно проследяване** до края на живота за носителите на MEN1 мутация.

7. Заключение

MEN1 е **генетично обусловен мултисистемен синдром** с широк спектър от прояви и непредсказуемо протичане. **Мултидисциплинарният подход**, включващ генетична консултация, ендокринология, хирургия, гастроентерология, дерматология и образна диагностика, е ключов за **дългосрочно управление и подобрена прогноза**.

Литература

*1. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):43–83. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(3):175. PMID: 14747767.*

*2. Burgess JR, Harle RA, Tucker P, Parameswaran V, Davies P, Greenaway TM, Shepherd JJ. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 1996;131(7):699–702. PMID: 8678766.*

*3. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, Kvanta E, Rastad J, Theodorsson E, Wide L, Wilander E, Oberg K. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):76–81. PMID: 1352309.*

*4. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet*. 1997;6(13):2285–2290. PMID: 9361035.*

5. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, et al.

*The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology*. 1997;113(3):773–781. PMID: 9287968.*

*6. Teh BT. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. 1998;243(6):501–504.*

*7. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol*. 1997;133(7):853–857. PMID: 9236523.*

*8. Pack S, Turner ML, Zhuang Z, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene. *J Invest Dermatol*. 1998;110(4):438–440. PMID: 9540988.*

*9. Agarwal SK, Burns AL, Sukhodolets KE, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:189–198. PMID: 15153434.*

*10. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):367–375. PMID: 15864278.*

*11. Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):143–150. PMID: 15719382.*

*12. Carrasco CA, Gonzalez AA, Carvajal CA, et al. Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4124–4129. PMID: 15292357.*

*13. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3776–3784. PMID: 15292304.*

*14. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Ann Surg*. 2004;239(5):637–645. PMID: 15082967.*

*15. Erdheim J. Zur normalem und pathologischen histologie der glandola thyroidea, parathyroidea, und hypophysis. *Beitr Pathol Anat*. 1903;33:158–236.*

*16. Cushing H, Davidoff LM. The pathologic findings in four autopsied cases of acromegaly. *Monograph 22*. 1927; The Rockefeller Institute for Medical Research, New York.*

*17. Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas: report of eight cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol*. 1953;13:20–25. PMID: 13022748.*

*18. Wermer P. Genetic aspect of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16:363. PMID: 13138607.*

*19. Wermer P. Endocrine adenomatosis, peptic ulcer disease in a large kindred: inherited multiple tumors, mosaic pleiotropism in man. *Am J Med*. 1963;35:205–208. PMID: 14057623.*

*20. Malarkey WB. Prolactin and the diagnosis of pituitary tumors. *Annu Rev Med*. 1979;30:249–258. PMID: 400493.*

*21. Nussbaum SR, Potts JT Jr. Immonoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1991;6(Suppl 2):S43–S50. PMID: 1722383.*

*22. Yalow RS. Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science*. 1978;200(4347):1236–1245. PMID: 208142.*

*23. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988;332(6159):85–87. PMID: 2894610.*

*24. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6(7):1177–1183. PMID: 9215690.*

*25. Khodaei-O'Brien S, Zablewska B, Fromaget M, et al. Heterogeneity at the 5'-end of MEN1 transcripts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;276(2):508–514. PMID: 11027505.*

26. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hufler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans.Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(42):15558–15563. PubMed PMID: 17030811.

27. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, Vierimaa O, Makinen MJ, Tuppurainen K, Paschke R, Gimm O, Koch CA, Gundogdu S, Lucassen A, Tischkowitz M, Izatt L, Aylwin S, Bano G, Hodgson S, De Menis E, Launonen V, Vahteristo P, Aaltonen LA. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):3321–3325. PubMed PMID: 17519308.

28. Ozawa A, Agarwal SK, Mateo CM, Burns AL, Rice TS, Kennedy PA, Quigley CM, Simonds WF, Weinstein LS, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ. The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(5):1948–1951. PubMed PMID: 17299066.

29. Owens M, Stals K, Ellard S, Vaidya B. Germline mutations in the CDKN1B gene encoding p27(Kip1) are a rare cause of Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jul 31. In Press. PubMed PMID: 18673462.

30. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90(23):10914–10921. PubMed PMID: 7902574.

31. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppman JL, Alexander RH, Liotta LA,

108 Cancer Syndromes Collins FS, Chandrasekharappa SC, Spiegel AM, Burns AL. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Intern Med. 1998;243:447–453. PubMed PMID: 9681842.

32. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(3):1118–1123. PubMed PMID: 11158604.

33. Miedlich S, Lohmann T, Schneyer U, Lamesch P, Paschke R. Familial isolated primary hyperparathyroidism--a multiple endocrine neoplasia type 1 variant? Eur J Endocrinol. 2001;145(2):155– 160. PubMed PMID: 11454510.

34. Yaguchi H, Ohkura N, Takahashi M, Nagamura Y, Kitabayashi I, Tsukada T. Menin missense mutants associated with multiple endocrine neoplasia type 1 are rapidly degraded via the ubiquitin-proteasome pathway. Mol Cell Biol. 2004;24(15):6569–6580. PubMed PMID: 15254225.

35. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppman JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuang Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet. 1997;6:1169–1175. PubMed PMID: 9215689.

36. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Bauters C, Porchet N, Aubert JP, Emy P, Cadiot G, Delemer B, Chabre O, Niccoli P, Leprat F, Duron F, Emperauger B, Cougard P, Goudet P, Sarfati E, Riou JP, Guichard S, Rodier M, Meyrier A, Caron P, Vantyghem MC, Assayag M, Peix JL, Pugeat M, Rohmer V, Vallotton M, Lenoir G, Gaudray P, Proye C, Conte-Devolx B, Chanson P, Shugart YY, Goldgar D, Murat A, Calender A. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. Am J Hum Genet. 1998;63:455–467. PubMed PMID: 9683585.

37. Falchetti A, Morelli A, Amorosi A, Tonelli F, Fabiani S, Martineti V, Castello R, Furlani L, Brandi ML. Allelic loss in parathyroid tumors from individuals homozygous for multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(7):2278–2282. PubMed PMID: 9215307.

38. Karges W, Jostarndt K, Maier S, Flemming A, Weitz M, Wissmann A, Feldmann B, Dralle H, Wagner P, Boehm BO. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region. J Endocrinol. 2000;166(1):1–9. PubMed PMID: 10856877.

39. Teh BT, Kytola S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, Hayward N, Larsson C, Skogseid B, Beckers A, Phelan C, Edwards M, Epstein M, Alford F, Hurley D, Grimmond S, Silins G, Walters M, Stewart C, Cardinal J, Khodaei S, Parente F, Tranebjaerg L, Jorde R, Salmela P, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2621–2626. PubMed PMID: 9709921.

40. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JA, Wheeler MH, Thakker RV. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet. 1998;62(2):232–244. PubMed PMID: 9463336.

41. Kishi M, Tsukada T, Shimizu S, Futami H, Ito Y, Kanbe M, Obara T, Yamaguchi K. A large germline deletion of the MEN1 gene in a family with multiple endocrine neoplasia type 1. Jpn J Cancer Res. 1998;89:1–5. PubMed PMID: 9510467.

42. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L, Ruas MM, Agapito A, Garrao A, Pannett AA, Silva JL, Sobrinho LG, Thakker RV, Leite V. Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. Clin Endocrinol. 2002;56:465–473. PubMed PMID: 11966739.

43. Chakrabarti R, Srivatsan ES, Wood TF, Eubanks PJ, Ebrahimi SA, Gatti RA, Passaro E Jr, Sawicki MP. Deletion mapping of endocrine tumors localizes a second tumor suppressor gene on chromosome band 11q13. Genes Chromosomes Cancer. 1998;22:130–137. PubMed PMID: 9598800. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome 109

44. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat. 2008;29(1):22–32. PubMed PMID: 17879353.

45. Poncin J, Abs R, Velkeniers B, Bonduelle M, Abramowicz M, Legros JJ, Verloes A, Meurisse M, Van Gaal L, Verellen C, Koulischer L, Beckers A. Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. Hum Mutat. 1999;13:54–60. PubMed PMID: 9888389.

46. Hai N, Aoki N, Matsuda A, Mori T, Kosugi S. Germline MEN1 mutations in sixteen Japanese families with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Eur J Endocrinol. 1999;141:475–480. PubMed PMID: 10576763.

47. Guru SC, Crabtree JS, Brown KD, Dunn KJ, Manickam P, Prasad NB, Wangsa D, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Pavan WJ, Collins FS, Chandrasekharappa SC. Isolation, genomic organization, and expression analysis of Men1, the murine homolog of the MEN1 gene. Mamm Genome. 1999;10(6):592–596. PubMed PMID: 10341092.

48. Karges W, Maier S, Wissmann A, Dralle H, Dosch HM, Boehm BO. Primary structure, gene expression and chromosomal mapping of rodent homologs of the MEN1 tumor suppressor gene. Biochim Biophys Acta. 1999;1446(3):286–294. PubMed PMID: 10524203.

49. Khodaei S, O'Brien KP, Dumanski J, Wong FK, Weber G. Characterization of the MEN1 ortholog in zebrafish. Biochem Biophys Res Commun. 1999;264(2):404–408. PubMed PMID: 10529376.

50. Manickam P, Vogel AM, Agarwal SK, Oda T, Spiegel AM, Marx SJ, Collins FS, Weinstein BM, Chandrasekharappa SC. Isolation, characterization, expression and functional analysis of the zebrafish ortholog of MEN1. Mamm Genome. 2000;11(6):448–454. PubMed PMID: 10818209.

51. Maruyama K, Tsukada T, Honda M, Nara-Ashizawa N, Noguchi K, Cheng J, Ohkura N, Sasaki K, Yamaguchi K. Complementary DNA structure and genomic organization of Drosophila menin. Mol Cell Endocrinol. 2000;168(1-2):135–140. PubMed PMID: 11064160.

52. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, Chandrasekharappa SC. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(4):1630–1634. PubMed PMID: 9465067.

53. Mayr B, Apenberg S, Rothamel T, von zur Muhlen A, Brabant G. Menin mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Endocrinol. 1997;137(6):684–687. PubMed PMID: 9437237.

54. Shimizu S, Tsukada T, Futami H, Ui K, Kameya T, Kawanaka M, Uchiyama S, Aoki A, Yasuda H, Kawano S, Ito Y, Kanbe M, Obara T, Yamaguchi K. Germline mutations of the MEN1 gene in Japanese kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. Jpn J Cancer Res. 1997;88(11):1029–1032. PubMed PMID: 9439676. 55. Toliat MR, Berger W, Ropers HH, Neuhaus P, Wiedenmann B. Mutations in the MEN I gene in sporadic neuroendocrine tumors of gastroenteropancreatic system. Lancet. 1997;350(9086):1223. PubMed PMID: 9652567.

56. Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, Ohye H, Imachi H, Murao K, Takahara J. Identification of five novel germline mutations of the MEN1 gene in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) families. J Med Genet. 1998;35(11):915–919. PubMed PMID: 9832038.

57. Kim YS, Burns AL, Goldsmith PK, Heppner C, Park SY, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ. Stable overexpression of MEN1 suppresses tumorigenicity of RAS. Oncogene. 1999;18(43):5936– 5942. PubMed PMID: 10557080.

58. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggar S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. Cell. 1999;96:143–152. PubMed PMID: 9989505.

59. Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR, Oberg K, Skogseid B, Westin G. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. Biochim Biophys Acta. 1999;1447:51–56. PubMed PMID: 10500243.

60. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester M, Whitty LJ, Guru SC, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins 110 Cancer Syndromes and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. Oncogene. 2001;20:4917–4925. PubMed PMID: 11526476.

61. Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, Goltzman D, Hendy GN. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(7):3837–3842. PubMed PMID: 11274402.

62. Hendy GN, Kaji H, Sowa H, Lebrun JJ, Canaff L. Menin and TGF-beta superfamily member signaling via the Smad pathway in pituitary, parathyroid and osteoblast. Horm Metab Res. 2005;37(6):375–379. PubMed PMID: 16001330.

63. Lacerte A, Lee EH, Reynaud R, Canaff L, De Guise C, Devost D, Ali S, Hendy GN, Lebrun JJ. Activin inhibits pituitary prolactin expression and cell growth through Smads, Pit-1 and menin. Mol Endocrinol. 2004;18(6):1558–1569. PubMed PMID: 15031321.

64. Sayo Y, Murao K, Imachi H, Cao WM, Sato M, Dobashi H, Wong NC, Ishida T. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits insulin production in rat insulinoma cells. Endocrinology. 2002;143(6):2437–2440. PubMed PMID: 12021209.

65. Shattuck TM, Costa J, Bernstein M, Jensen RT, Chung DC, Arnold A. Mutational analysis of Smad3, a candidate tumor suppressor implicated in TGF-beta and menin pathways, in parathyroid adenomas and enteropancreatic endocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3911–3914. PubMed PMID: 12161532.

66. Sowa H, Kaji H, Canaff L, Hendy GN, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Miyazono K, Sugimoto T, Chihara K. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. J Biol Chem. 2003;278(23):21058–21069. PubMed PMID: 12649288.

67. Sowa H, Kaji H, Hendy GN, Canaff L, Komori T, Sugimoto T, Chihara K. Menin is required for bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. J Biol Chem. 2004;279(39):40267–40275. PubMed PMID: 15150273.

68. Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T, Yamaguchi K. Menin, the multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, exhibits GTP-hydrolyzing activity in the presence of the tumor metastasis suppressor nm23. Biol Chem. 2002;277(41):38197–38204. PubMed PMID: 12145286.

69. Scappaticci S, Maraschio P, del Ciotto N, Fossati GS, Zonta A, Fraccaro M. Chromosome abnormalities in lymphocytes and fibroblasts of subjects with multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Genet Cytogenet. 1991;52(1):85–92. PubMed PMID: 1672620.

70. Scappaticci S, Brandi ML, Capra E, Cortinovis M, Maraschio P, Fraccaro M. Cytogenetics of multiple endocrine neoplasia syndrome. II. Chromosome abnormalities in an insulinoma and a glucagonoma from two subjects with MEN1. Cancer Genet Cytogenet. 1992;63(1):17–21. PubMed PMID: 1358429.

71. Tomassetti P, Cometa G, Del Vecchio E, Baserga M, Faccioli P, Bosoni D, Paolucci G, Barbara L. Chromosomal instability in multiple endocrine neoplasia type 1. Cytogenetic evaluation with DEB test. Cancer Genet Cytogenet. 1995;79(2):123–126. PubMed PMID: 7889502.

72. Sakurai A, Katai M, Itakura Y, Ikeo Y, Hashizume K. Premature centromere division in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Genet Cytogenet. 1999;109(2):138–140. PubMed PMID: 10087948.

73. Farnebo F, Kytola S, Teh BT, Dwight T, Wong FK, Hoog A, Elvius M, Wassif WS, Thompson NW, Farnebo LO, Sandelin K, Larsson C. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3775–3780. PubMed PMID: 10523029.

74. Lemmens IH, Forsberg L, Pannett AA, Meyen E, Piehl F, Turner JJ, Van de Ven WJ, Thakker RV, Larsson C, Kas K. Menin interacts directly with the homeobox-containing protein Pem. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286(2):426–431. PubMed PMID: 11500056.

75. Lindsey JS, Wilkinson MF. Pem: a testosterone- and LH-regulated homeobox gene expressed in mouse Sertoli cells and epididymis. Dev Biol. 1996;179(2):471–484. PubMed PMID: 8903361. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome 111

76. Brandi ML, Weber G, Svensson A, Falchetti A, Tonelli F, Castello R, Furlani L, Scappaticci S, Fraccaro M, Larsson C. Homozygotes for the autosomal dominant neoplasia syndrome (MEN1). Am J Hum Genet. 1993;53(6):1167–1172. PubMed PMID: 7902670.

77. La P, Schnepp RW, D, Petersen C, C, Silva A, Hua X. Tumor suppressor menin regulates expression of insulin-like growth factor binding protein 2. Endocrinology. 2004;145(7):3443–3450. PubMed PMID: 15044367.

78. Jin S, Mao H, Schnepp RW, Sykes SM, Silva AC, D'Andrea AD, Hua X. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. Cancer Res. 2003;63(14):4204–4210. PubMed PMID: 12874027.

79. Itakura Y, Sakurai A, Katai M, Ikeo Y, Hashizume K. Enhanced sensitivity to alkylating agent in lymphocytes from patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Biomed Pharmacother. 2000;54 Suppl 1:187s–190s. PubMed PMID: 10915021.

80. Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, Sukhodolets MV, Obungu VH, Novotny EA, Crabtree JS, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene. Mol Cell Biol. 2003;23(2):493–509. PubMed PMID: 12509449.

81. Farley SM, Chen G, Guo S, Wang M, A J, Lee F, Lee F, Sawicki M. Menin localizes to chromatin through an ATR-CHK1 mediated pathway after UV-induced DNA damage. J Surg Res. 2006;133(1):29–37. PubMed PMID: 16690369.

82. Schnepp RW, Hou Z, Wang H, Petersen C, Silva A, Masai H, Hua X. Functional interaction between tumor suppressor menin and activator of S-phase kinase. Cancer Res. 2004;64(18):6791–6796. PubMed PMID: 15374998.

83. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. Int J Cancer. 1997;72(1):1–22. PubMed PMID: 9212216.

84. Kumar S, Baglioni C. Protection from tumor necrosis factor-mediated cytolysis by overexpression of plasminogen activator inhibitor type-2. J Biol Chem. 1991;266(31):20960–20964. PubMed PMID: 1939146.

85. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, Copeland TD, Levine SS, Lee JC, Hayes DN, Shanmugam KS, Bhattacharjee A, Biondi CA, Kay GF, Hayward NK, Hess JL, Meyerson M. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. Mol Cell. 2004;13(4):587–597. PubMed PMID: 14992727.

86. Miller T, Krogan NJ, Dover J, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Johnston M, Greenblatt JF, Shilatifard A. COMPASS: a complex of proteins associated with a trithorax-related SET domain protein. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(23):12902–12907. PubMed PMID: 11687631.

87. Nagy PL, Griesenbeck J, Kornberg RD, Cleary ML. A trithorax-group complex purified from Saccharomyces cerevisiae is required for methylation of histone H3. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(1):90–94. PubMed PMID: 11752412.

88. Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J, Sanyal M, Aufiero DJ, Kitabayashi I, Herr W, Cleary ML. Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. Mol Cell Biol. 2004;24(13):5639–5649. PubMed PMID: 15199122.

89. Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, Hess JL. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. Mol Cell. 2002;10(5):1107–1117. PubMed PMID: 12453418.

90. Nakamura T, Mori T, Tada S, Krajewski W, Rozovskaia T, Wassell R, Dubois G, Mazo A, Croce CM, Canaani E. ALL-1 is a histone methyltransferase that assembles a supercomplex of proteins involved in transcriptional regulation. Mol Cell. 2002;10(5):1119–1128. PubMed PMID: 12453419.

91. Chen YX, Yan J, Keeshan K, Tubbs AT, Wang H, Silva A, Brown EJ, Hess JL, Pear WS, Hua X. The tumor suppressor menin regulates hematopoiesis and myeloid transformation by influencing Hox gene expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(4):1018–1023. PubMed PMID: 16415155.

92. Milne TA, Hughes CM, Lloyd R, Yang Z, Rozenblatt-Rosen O, Dou Y, Schnepp RW, Krankel C, Livolsi VA, Gibbs D, Hua X, Roeder RG, Meyerson M, Hess JL. Menin and MLL cooperatively regulate expression of 112 Cancer Syndromes cyclin-dependent kinase inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(3):749–754. PubMed PMID: 15640349.

93. Fontaniere S, Casse H, Bertolino P, Zhang CX. Analysis of p27(Kip1) expression in insulinomas developed in pancreatic beta-cell specific Men1 mutant mice. Fam Cancer. 2006;5(1):49–54. PubMed PMID: 16528608.

94. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, Deng C, Xiong Y. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. Mol Cell Biol. 2000;20(16):6147–6158. PubMed PMID: 10913196.

95. Dreijerink KM, Mulder KW, Winkler GS, Hoppener JW, Lips CJ, Timmers HT. Menin links estrogen receptor activation to histone H3K4 trimethylation. Cancer Res. 2006;66(9):4929–35. PubMed PMID: 16651450.

96. Scacheri PC, Davis S, Odom DT, Crawford GE, Perkins S, Halawi MJ, Agarwal SK, Marx SJ, Spiegel AM, Meltzer PS, Collins FS. Genome-Wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis. PLOS Genetics. 2006;2:1–14. PubMed PMID: 16604156.

97. Agarwal SK, Impey S, McWeeney S, Scacheri PC, Collins FS, Goodman RH, Spiegel AM, Marx SJ. Distribution of menin-occupied regions in chromatin specifies a broad role of menin in transcriptional regulation. Neoplasia. 2006;9:101–107. PubMed PMID: 17356705.

98. Huang SC, Zhuang Z, Weil RJ, Pack S, Wang C, Krutzsch HC, Pham TA, Lubensky IA. Nuclear/cytoplasmic localization of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin. Lab Invest. 1999;79:301–310. PubMed PMID: 10092066.

99. Lopez-Egido J, Cunningham J, Berg M, Oberg K, Bongcam-Rudloff E, Gobl A. Menin's interaction with glialfibrillary acidic protein and vimentin suggests a role for the intermediate filament network in regulating menin

activity. Exp Cell Res. 2002;278:175–183. PubMed PMID: 12169273.

100. Suphapeetiporn K, Greally JM, Walpita D, Ashley T, Bale AE. MEN1 tumor-suppressor protein localizes to telomers during meiosis. Genes Chromosomes Cancer. 2002;35:81–85. PubMed PMID: 12203793.

101. Skarulis MC Clinical expression of MEN1 at NIH. Ann Int Med. 1998;129:484–494. PubMed PMID: 9735087.

102. Hao W, Skarulis MC, Simonds WF, Weinstein LS, Agarwal SK, Mateo C, James-Newton L, Hobbs GR, Gibril F, Jensen RT, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3776–3784. PubMed PMID: 15292304.

103. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV.Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1. QJM. 1996;89(9):653–669. PubMed PMID: 8917740.

104. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, Fishbeyn VA, Strader DB, Orbuch M, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I.Am J Med. 1994;97(5):436–444. PubMed PMID: 7977432.

105. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery. 1998;124(6):1106–1113.PubMed PMID: 9854591.

106. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G,Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(12):5658–5671. PubMed PMID:11739416.

107. Mignon M, Ruszniewski P, Podevin P, Sabbagh L, Cadiot G, Rigaud D, Bonfils S. Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg. 1993;17(4):489–497. PubMed PMID: 8103251.

108. Marks IN, Bank S, Louw JH. Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achylorhydraia. Gastroenterology. 1967;52(4):695–708. PubMed PMID: 4290095. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome 113

109. Scheithauer BW, Laws ER Jr, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Semin Diag Pathol. 1987;4:205–211. PubMed PMID: 2890193.

110. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer. 2005;103:509–515. PubMed PMID: 15611976.

111. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, Zhuang Z, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. Clin Cancer Res. 2004;10(3):869–880. PubMed PMID: 14871962.

112. Kato H, Uchimura I, Morohoshi M, Fujisawa K, Kobayashi Y, Numano F, Goseki N, Endo M, Tamura A, Nagashima C. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with spinal ependymoma. Intern Med. 1996;35(4):285–289. PubMed PMID: 8739783.

113. Kishi M, Tsukada T, Shimizu S, Futami H, Ito Y, Kanbe M, Obara T, Yamaguchi K. A large germline deletion of the MEN1 gene in a family with multiple endocrine neoplasia type 1. Jpn J Cancer Res. 1998;89:1–5. PubMed PMID: 9510467.

114. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L, Ruas MM, Agapito A, Garrao A, Pannett AA, Silva JL, Sobrinho LG, Thakker RV, Leite V. Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. Clin Endocrinol. 002;56:465–473.PubMed PMID: 11966739.

115. Lubensky IA, Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Dong Q, Chandrasekharappa S, Guru SC,Manickam P, Olufemi SE, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, Liotta LA. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple tumors from individual MEN1 patients. Cancer Res. 1996;56(22):5272–5278. PubMedPMID: 8912868.

116. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Manickam P, Kester M, Guru SC, DiFranco EM, Olufemi SE, Agarwal S,Lubensky IA, Zhuang Z, Burns AL, Spiegel AM, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Chandrasekharappa SC. Haplotype analysis defines a minimal interval for the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. Cancer Res. 1997;57(6):1039–1042. PubMed PMID: 9067266.

117. Janson M, Larsson C, Werelius B, Jones C, Glaser T, Nakamura Y, Jones CP, Nordenskjold M. Detailed physical map of human chromosomal region 11q12-13 shows high meiotic recombination rate around the MEN1 locus. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(23):10609–10613. PubMed PMID: 1683706.

118. Nakamura Y, Larsson C, Julier C, Bystrom C, Skogseid B, Wells S, Oberg K, Carlson M, Taggart T, O'Connell P, Leppert M, Lalouel JM, Nordenskjold M, White R. Localization of the genetic defect in multiple endocrine neoplasia type 1 within a small region of chromosome 11. Am J Hum Genet. 1989;44(5):751–755. PubMed PMID: 2565085.

119. Petty EM, Green JS, Marx SJ, Taggart RT, Farid N, Bale AE. Mapping the gene for hereditary hyperparathyroidism and prolactinoma (MEN1Burin) to chromosome 11q: evidence for a founder effect in patients from Newfoundland. Am J Hum Genet. 1994;54(6):1060–1066. PubMed PMID: 7911003.

120. Kratz A, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Normal reference laboratory values. N Engl J Med. 1998;339(15):1063–1072. PubMed PMID: 9761809.

121. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med. 1998;243(6):489–494. PubMed PMID: 9681847.

Синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD)

Синдромът на Birt-Hogg-Dubé (BHD) представлява рядко срещана, автозомно-доминантно унаследявана генодерматоза. Характеризира се с наличие на множествени кожни хамартоми (предимно фиброфоликуломи и триходискоми), както и с повишен риск от развитие на бъбречни неоплазми, белодробни кисти и спонтанен пневмоторакс. Заболяването се причинява от мутации в гена *FLCN*, кодиращ тумор-супресорния протеин фоликулин. Въпреки клиничното значение на синдрома, липсват висококачествени епидемиологични проучвания, които да определят неговата честота и разпространение. Смята се, че BHD е често недооценен и недиагностициран (1).

Историческо развитие

Първото вероятно описание на BHD синдрома датира от 1925 г., когато Burnier и Rejsek документират случай на 56-годишна жена с множество малки папули с цвят на кожата по главата и шията. Хистопатологично тези лезии са определени като перифоликуларни фиброми (2). През 1960 г. Zackheim и Pinkus описват още пет подобни случая със сходни клинични и хистопатологични находки (3).

През 1974 г. Pinkus съобщава за трима възрастни пациенти с разпространени, асимптоматични, гладки, кожно оцветени папули. Тези лезии са наречени триходискоми и се характеризират с постоянна топографска връзка с космените фоликули, наличие на муцинозна и силно васкуларизирана дермална тъкан, съдържаща колаген и еластични влакна, както и с присъствие на меланизирани клетки и случайно навлизащи миелинизирани нервни влакна (4). Нито едно от тези ранни описания не споменава системни прояви, свързани със заболяването.

През 1975 г. Hornstein и Knickenberg съобщават за двама братя и сестра с множество перифоликуларни фиброми. Жената също така имала аденоматозни полипи на дебелото черво, единият от които – с признаци на злокачествена трансформация. Баща им е страдал от кисти на бъбреците и белите дробове, както и от тежки хемороидални симптоми. Авторите предполагат, че става дума за нова болест, различна от синдрома на Гарднър (5).

По-късно същата година, в хода на изследване на семейство с наследствен медуларен карцином на щитовидната жлеза, Birt, Hogg и Dubé установяват наличие на кожни лезии при някои пациенти, които до този момент не са били описвани във връзка със заболяването. В семейство с девет членове, шестима имат рак на щитовидната жлеза, докато при други четирима (с и без рак) се наблюдават множествени, малки, куполообразни папули с цвят от жълт до телесен, с диаметър 2–4 mm, локализирани основно по главата и шията. Част от тях наподобяват акрохордони. Всички лезии са наблюдавани само при лица над 25-годишна възраст. Хистологично те показват анастомозиращи епителни нишки във фиброзна строма, излизащи от централен космен фоликул. Лезиите са определени като фиброфоликуломи, наблюдавани в десет проби, а триходискоми – в четири. Акрохордоните също показват типичен хистопатологичен вид (6).

Триадата от фиброфоликуломи, триходискоми и акрохордони впоследствие става известна като синдром на Birt-Hogg-Dubé. През 1986 г. е съобщен първият случай на съчетание между фиброфоликуломи, полипи на дебелото черво и спонтанен пневмоторакс (7), а през 1993 г. – първият случай на бъбречно-клетъчен карцином при пациент със стотици фиброфоликуломи. Майката на пациента също е имала кожни лезии, но без анамнеза за бъбречен рак (8).

BHD синдромът е асоцииран и с други състояния, като чревна полипоза (9, 10), невуси на съединителната тъкан (11, 12), орални лезии (11, 13), липоми, ангиолипоми, паратиреоидни аденоми (14), петниста хориоретинопатия (15), паротиден онкоцитом (16), мултинодуларна гуша (17), невротекома, менингиом (18) и лицеви ангиофиброми (19). Въпреки че първоначално се предполага връзка със злокачествени тумори на щитовидната жлеза, по-късни изследвания не успяват да потвърдят тази корелация. Установено е, че първоначално описаните пациенти са имали съпътстваща множествена ендокринна неоплазия тип 2 (11).

През 2001 г. генният локус на BHD е картографиран върху хромозома 17p11.2 чрез анализ на връзка. Година по-късно в гена *FLCN*, разположен в този регион, са идентифицирани герминативни инсерции, делеции и безсмислени мутации (21).

Молекулна патогенеза

Синдромите с хамартоматозна природа и повишен онкологичен риск – като синдром на Cowden, туберозна склероза и синдром на Peutz-Jeghers – често споделят нарушена регулация на сигналния път mTOR (target of rapamycin in mammals). Тъй като този път контролира клетъчния растеж, се предполага, че BHD също е свързан с дисфункция в mTOR сигнализирането (22).

FLCN взаимодейства с FNIP1 (folliculin-interacting protein 1), който се свързва с С-терминалната част на фоликулина. Почти всички известни мутации при BHD водят до съкращаване (трункviране) на фоликулина в тази област. FNIP1 се фосфорилира от 5'-AMP-активираната протеин киназа (AMPK), която от своя страна регулира mTOR по негативен механизъм. Потискането на AMPK води до намалена експресия на FNIP1 и понижено фосфорилиране на фоликулина, поставяйки FLCN и FNIP1 в центъра на AMPK/mTOR сигналния път, вероятно участващ в мониторинга на енергийните и хранителни нива в клетката (22).

Изследвания върху дрожди (*Schizosaccharomyces pombe*) показват, че фоликулинът и протеините на туберозната склероза (хамартин и туберин) упраж-

няват противоположни ефекти върху аминокиселинната хомеостаза, въпреки че функционират в едни и същи сигнални пътища. Докато хамартин и туберин инхибират TORC1 (mTOR complex 1), фоликулинът изглежда действа в обратна посока.

Миши модел с инактивиран ген *BHD* показва развитие на бъбречни кисти и тумори, аналогични на тези при хора със синдрома. Тези лезии демонстрират понижени нива на фосфорилиране на рибозомния протеин S6 – индикатор за редуцирана mTOR активност (23).

Дерматологични прояви

Дерматологичните находки могат да бъдат първите и понякога единствените клинични прояви при пациенти със синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD). Следователно, тяхното своевременно разпознаване има съществено значение за насочване към допълнителна системна оценка, включително белодробна и бъбречна образна диагностика.

Кожните лезии при BHD обикновено се появяват след 20-годишна възраст. Те се описват като множество малки (2–4 mm), восъчни, бели до цвета на кожата, непрозрачни, гладки, куполообразни папули. Най-често са локализирани в областта на главата и шията, а по-рядко – по тялото. Хистопатологично тези лезии най-често отговарят на фиброфоликуломи, а по-рядко на триходискоми. Клиницистът не може да различи двете форми на базата на външен вид, поради което диагнозата изисква хистологично потвърждение.

Допълнително, при някои пациенти се наблюдават акрохордоноподобни лезии, локализирани в зоните на клепачите, аксилите и други кожни гънки .

Множество аксиларни кожни образувания (акрохордони) при пациент със синдром на BHD.

Акрохордони, подобни на наблюдаваните при BHD, могат да се срещат и при пациенти без това заболяване.





Хистологично, акрохордоните при BHD могат да покажат белези на фиброфоликулом или да отговарят на фиброепителиален полип. При някои лезии могат да се наблюдават комедоноподобни структури или кистозни характеристики (6).

Броят на кожните лезии варира значително между отделните пациенти. При някои се наблюдават единични или ограничени находки, докато при други могат да се открият стотици папули. Най-често засегнати са областите на лицето – особено носът, бузите, челото и ушите.

Оралният преглед също има диагностична стойност. Пациентите със синдром на BHD могат да имат множество дискретни, меки папули, разположени по устните, венците и букалната лигавица (11, 13).

Освен фиброфоликуломите, триходискомите и акрохордоните, при пациенти с BHD са описани и други дерматологични находки, включително:

- невуси на съединителната тъкан (11, 12),
- липоми и ангиолипоми (14),
- лицеви ангиофиброми (19).

Диференциална диагноза при множествени лицеви папули

- Диференциалната диагноза при пациенти с множествени лицеви папули, каквито се наблюдават при синдрома на Birt-Hogg-Dubé (BHD), включва редица други фамилни туморни синдроми. Макар че окончателната диагноза изисква хистопатологично потвърждение чрез кожна биопсия, някои клинични характеристики могат да бъдат насочващи.
- Както бе посочено, фиброфоликуломите и триходискомите са типични за BHD. При синдрома на Cowden, който също е автозомно-доминантен, често се наблюдават множество трихилемоми – лезии, клинично наподобяващи фиброфоликуломи. Те обикновено са локализирани около устата, носа и ушите. Характерни са и промени по лигавиците, включително „павиране“ на устната лигавица, както и кератозни образувания в акралните области.

- Синдромът на Brooke-Spiegler включва множество трихоепителиоми – лезии, които са по-големи (2–8 mm), твърди и често разположени по назолабиалните гънки, челото, горната устна и скалпа. При туберозна склероза се срещат множество ангиофиброми – розови, съдово изглеждащи папули, локализирани най-често периорално.

- Съобщавани са и случаи на пациенти със синдром на BHD, при които се наблюдават базалноклетъчен карцином, както и единичен случай на злокачествен меланом (8, 11). Има и описан пациент със фамилна анамнеза за меланом (20).

- Лечението на кожните лезии при BHD е предизвикателство. Поради множествения им характер, хирургичната ексцизия рядко е приложима. Алтернативни методи като електрокаутеризация, кюретаж и аблативни лазерни терапии са използвани с различен успех. Въпреки че тези процедури могат временно да премахнат лезиите, често се наблюдава рецидив (33–35).

Дерматопатология

Синдромът на BHD се характеризира с триада от фиброфоликуломи, триходискоми и акрохордони. Фиброфоликуломите и триходискомите са доброкачествени хамартоматозни образувания, които споделят сходни хистологични характеристики. Според някои автори, те представляват различни морфологични прояви на една и съща мезодермална пролиферация (36–38). При по-задълбочено хистологично изследване често се откриват елементи както на фиброфоликулом, така и на триходиском в рамките на една и съща лезия.

- **Фиброфоликулом**

  Фиброфоликуломите произлизат както от епителния компонент на космения фоликул, така и от мезенхимната строма. Косменият фоликул е обикновено добре оформен, като инфундибулумът може да бъде разширен и изпълнен с кератинозни остатъци. Около периинфундибуларната зона се наблюдава ограничена пролиферация на фиброзна тъкан, съдържаща колаген и хиалуронова киселина. От инфундибулума изхождат анастомозиращи епителни нишки, съставени от 2–4 слоя клетки. За разлика от трихофоликуломите, тези епителни структури не завършват с оформен космен фоликул (6).

- **Триходиском**

  Триходискомите произлизат основно от мезенхимната компонента на пилосебацеалния апарат. Основната част от лезията представлява фиброзна строма с хомогенен състав, покрита с тънък, атенюиран епидермис. Обикновено се наблюдават в близост до космени фоликули, но с по-слабо изразена епителна компонента в сравнение с фиброфоликуломите.

- **Акрохордон**

  Акрохордоните при пациенти с BHD могат хистологично да демонстрират черти на фиброепителиален полип или да показват пролиферативни характеристики, сходни с тези на фиброфоликуломите (6). Поради това някои автори не ги разглеждат като независим хистологичен маркер на синдрома. Освен това, подобни кожни изменения са изключително чести сред възрастното население, което прави трудно използването им като специфичен диагностичен критерий за BHD (36).

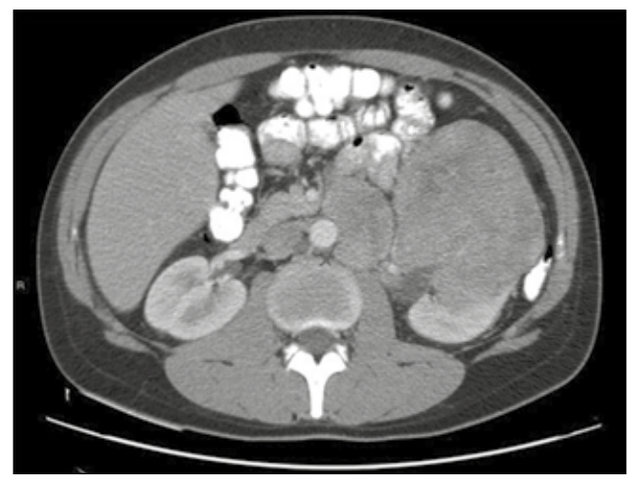
Бъбречни прояви

Пациентите със синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD) имат между 20% и 30% риск за развитие на един или повече бъбречни тумори през целия си живот (39). За разлика от спорадичния бъбречно-клетъчен карцином, който е по-чест при мъже, при BHD честотата на бъбречните тумори е еднаква и при двата пола – подобно на други наследствени синдроми, асоциирани с бъбречен рак (40). Средната възраст на диагностициране е около 50 години, но заболяването може да се прояви още в третото десетилетие от живота или да бъде диагностицирано чак в седмото (41, 42). За сравнение, спорадичните форми на бъбречен рак най-често се диагностицират между шестото и седмото десетилетие.

Има също така съобщения за пациенти със синдром на BHD, при които се наблюдават множество бъбречни кисти, обикновено след 40-годишна възраст (1, 5, 20, 43–45). Поставена е хипотеза, че тези кисти могат да бъдат част от клиничния спектър на синдрома, особено при пациенти от фамилии с типични клинични характеристики на BHD, но без откриваеми мутации в гена *FLCN*.

Образната диагностика при пациенти със съмнение за BHD включва ултразвуково изследване, компютърна томография (CT) и магнитно-резонансна томография (MRI). Тези методи позволяват откриването както на кисти, така и на солидни неоплазми .

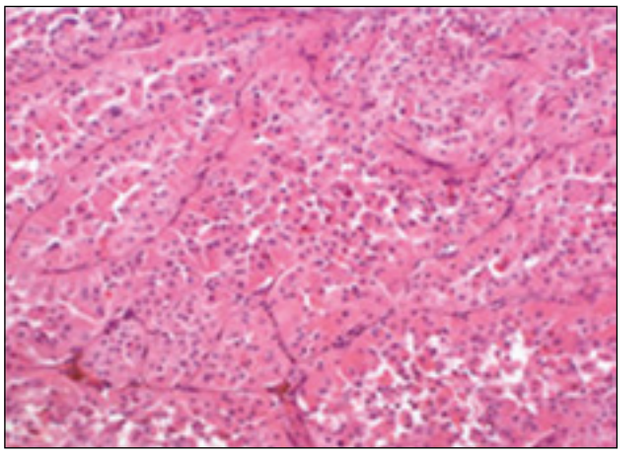
Ядрено-магнитен резонанс, показващ тумор в левия бъбрек при 27-годишен мъж със синдром на Birt-Hogg-Dubé.



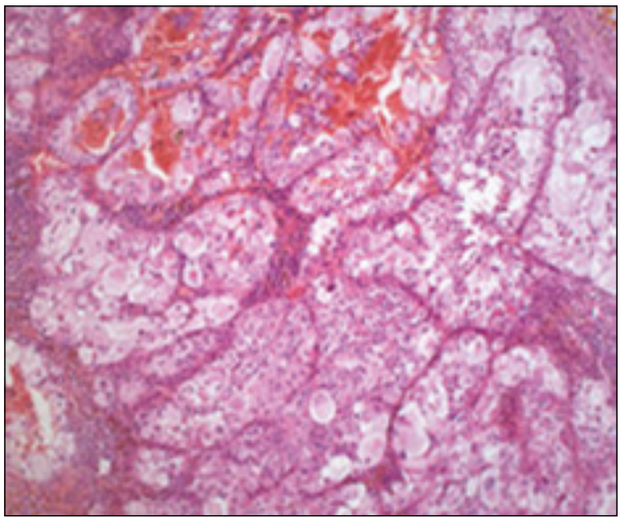
Синдромът на BHD се отличава от другите наследствени синдроми, предразполагащи към бъбречен карцином, със своето разнообразие от хистологични подтипове. Счита се, че *FLCN* функционира като тумор-супресорен ген в бъбречната тъкан (21). При пациентите с BHD развитието на неоплазии се обяснява с „втори удар“ – соматични мутации или загуба на хетерозиготност в *FLCN* (46).

Най-честите хистологични варианти на бъбречен рак при BHD са:

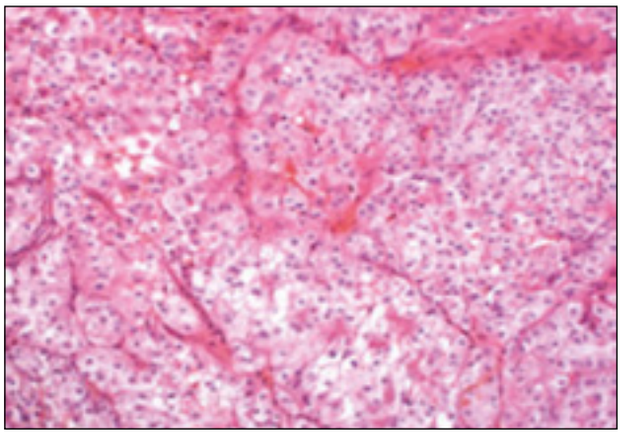
- **Хибриден хромофобен/онкоцитен карцином** – около 50% от случаите
- **Чист хромофобен карцином** – приблизително 33%
- **Светлоклетъчен карцином** – около 9%
- **Папиларен бъбречен карцином** – около 5% (47)



Онкоцитен подтип



Хромофобен подтип



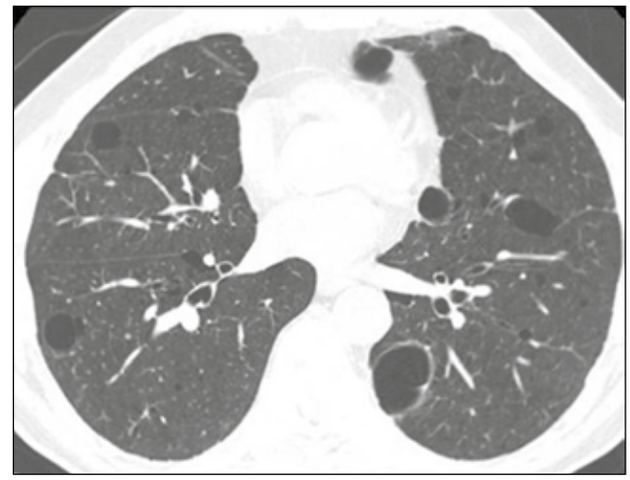
Светлоклетъчен подтип

Туморите могат да бъдат единични и едностранни, но също така често се наблюдават мултифокални и двустранни формации. Поради тази особеност, при пациенти с BHD и установен бъбречен тумор се препоръчва провеждането на **нефрон-съхраняваща (органощадяща) хирургия**, както е практиката и при други наследствени нефроонкологични синдроми (48).

От клинично значение е и обстоятелството, че пациентите с BHD имат повишен риск от спонтанен пневмоторакс. Това изисква повишено внимание от страна на анестезиолозите по време на оперативни интервенции, включително бъбречна хирургия.

Белодробни прояви

Около 25% от пациентите със синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD) развиват пневмоторакс, обикновено в периода между третото и шестото десетилетие от живота (49, 50). Пациентите със синдром на BHD, които страдат от кистозна белодробна болест или имат анамнеза за пневмоторакси, често са на средна възраст и без предходна диагноза на основното генетично заболяване (вж. Фигура 2).



Приблизително 90% от възрастните пациенти с BHD развиват множество белодробни кисти (51). В някои случаи белодробните прояви – като кистозна белодробна болест и пневмоторакс – могат да се появят дори при липса на кожни или бъбречни лезии, характерни за BHD (51). Хистопатологичните находки в белия дроб са неспецифични и включват интрапаренхимни, изпълнени с въздух пространства, заобиколени от нормален паренхим или тънка фиброзна стена (49). Кистозната белодробна болест при синдрома на BHD трябва да бъде разграничена от други белодробни заболявания, които също се характеризират с мултифокални или дифузни кистозни промени. Сред тях са лимфангиолейомиоматоза (LAM), белодробна хистиоцитоза от Лангерхансови клетки (PLCH), лимфоцитен интерстициален пневмонит (LIP) и Pneumocystis пневмония (52). Лимфангиолейомиоматозата, независимо дали се проявява в спорадична форма или във връзка с туберозен склерозен комплекс (TSC), засяга почти изключително жени в детеродна възраст. Състоянието може да бъде свързано с бъбречни тумори (ангиомиолипоми) и понякога да затрудни разграничаването от BHD (53). Лимфоцитният интерстициален пневмонит и Pneumocystis пневмонията обикновено предизвикват допълнителни промени в паренхима – като консо-

лидации, възли, ретикуларна непрозрачност и зони на матова стъкловидност – които не са типични за BHD (52). Освен това, тези заболявания обикновено са симптоматични и се срещат в специфичен клиничен контекст.

Белодробната хистиоцитоза от Лангерхансови клетки се наблюдава предимно при възрастни пушачи и представлява интерстициално белодробно заболяване, характеризиращо се с неправилни кисти и възли. Най-често са засегнати горните и средните зони на белия дроб, с относително запазване на долните дялове (54).

В редки случаи метастатични неоплазми, като аденокарциноми и нискостепенни саркоми, също могат да се проявят с кистозни белодробни лезии (52).

Диференциална диагноза на кистозните белодробни заболявания

Заболяване	Типични пациенти	Образни находки	Допълнителни клинични белези	Асоциирани органи/ синдроми
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	Възрастни, и двата пола	Множество двустранни кисти, предимно базално и медиално	Пневмоторакс, фамилна анамнеза	Кожни фиброфоликуломи, бъбречни тумори
Лимфангиолейомиоматоза (LAM)	Жени в детеродна възраст	Тънкостенни кисти, дифузно разпределени	Диспнея, пневмоторакс, хемоторакс	Ангиомиолипоми, TSC (туберозен склерозен комплекс)
Белодробна хистиоцитоза от Лангерхансови клетки (PLCH)	Млади възрастни, основно пушачи	Неправилни кисти и възли, предимно в горните лобове	Кашлица, диспнея	Костна, кожна и ендокринна засягане (по-рядко)
Лимфоцитен интерстициален пневмонит (LIP)	Обикновено жени с автоимунни заболявания	Дифузни кисти + матово стъкло, ретикуларни изменения	Симптоми от автоимунно заболяване	Често при Sjögren, ХИВ
Pneumocystis jirovecii пневмония (PCP)	Имуносупресирани пациенти	Кисти, матово стъкло, консолидации	Треска, кашлица, хипоксемия	Често при ХИВ/ СПИН
Метастатични кистозни лезии	Варира	Овални/неправилни кисти, често с плътна компонента	Симптоми от първичния тумор	Зависими от първичната неоплазия
Идиопатична белодробна фиброза с кисти (honeycombing)	Възрастни, по-често мъже	Субплеврални кисти, базално разположени (honeycombing)	Прогресивна диспнея, суха кашлица	Свързано с фиброзиращи интерстициални болести

Диагноза

Диагнозата на синдрома на Birt-Hogg-Dubé (BHD) обикновено се поставя въз основа на кожни прояви, които се появяват около средата на двадесетте години. При някои пациенти обаче първата клинична изява може да бъде спонтанен пневмоторакс, който може да настъпи още преди 20-годишна възраст. Важно е да се подчертае, че класическата триада от кожни, белодробни и бъбречни находки не винаги се проявява при всеки пациент, а времето на поява на различните симптоми може да бъде силно вариабилно.

Диагнозата на синдрома на BHD се основава на следните критерии:

- Диагностициран бъбречен карцином от всякакъв хистологичен тип преди навършване на 50 години и/или наличие на множество бъбречни тумори при един индивид, независимо от възрастта, в комбинация с пневмоторакс при двама или повече роднини, или при един роднина с повече от един пневмоторакс.
- Хистологично потвърдена диагноза на фиброфоликулом.
- Наличие на хибриден хромофобен/онкоцитен бъбречен тумор.
- Хромофобни бъбречни тумори при двама родственици от първа степен.
- Пневмоторакс при двама родственици от първа степен или при повече от двама родственици от която и да е степен.

Препоръки за лечение и проследяване при пациенти със синдром на Birt-Hogg-Dubé

Орган/Локализация	Препоръки
Бъбреци	Редовно образно наблюдение на бъбреците, започващо от 20-годишна възраст. Изборът на метод (компютърна томография, магнитен резонанс или ултразвук) и интервалите на изследване трябва да бъдат индивидуализирани спрямо пациента.
Кожа	Ежегоден дерматологичен преглед за оценка и евентуално лечение на кожни лезии.
Бял дроб	При асимптоматични пациенти се препоръчва базисна компютърна томография с висока резолюция (HRCT), последвана от контролно изследване на всеки 3 до 5 години. При наличие на симптоми проследяването трябва да се адаптира индивидуално.
Общи клинични съображения	При хирургични интервенции е необходимо анестезиологът да бъде информиран за риска от пневмоторакс, свързан със заболяването.

Рак на бъбреците

Животозастрашаващият риск от бъбречен карцином при пациенти със синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD) изисква започване на образна диагностика още от 20-годишна възраст. Макар че ултразвуковото изследване е подходящ първоначален метод при пациенти със симптоми, предполагащи бъбречно заболяване, то има ограничена чувствителност като скринингов инструмент при асимптоматични индивиди. По-конкретно, чувствителността на ултразвука при откриване на бъбречни тумори с размер между 1 и 3 cm е около 70% и намалява при по-малки лезии.

Компютърната томография (КТ) предлага значително по-висока чувствителност за откриване на малки бъбречни тумори. Въпреки това, натрупващото се радиационно облъчване при често повтарящи се КТ изследвания, особено от ранна възраст, буди опасения относно потенциален риск от радиационно-индуциран карцином (55–57).

Магнитно-резонансната томография (ЯМР) и КТ демонстрират сравними диагностични качества по отношение на откриването на неоплазии (58), но ЯМР има съществено предимство, че не използва йонизираща радиация. Поради това ЯМР се счита за най-подходящия метод за начална и последваща образна диагностика при пациенти с висок риск от бъбречни тумори (59, 60). Някои експерти препоръчват първоначално ЯМР изследване, последвано от годишен мониторинг чрез ЯМР или ултразвук, докато други предлагат провеждане на КТ сканиране на всеки 3 до 5 години (45).

Пневмоторакс

Пациентите със синдром на BHD трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на пневмоторакс, включително внезапен задух, болка или тежест в гръдния кош. При асимптоматични пациенти се препоръчва начална компютърна томография с висока резолюция (HRCT) на гръдния кош, последвана от контролни изследвания на всеки 3 до 5 години. При симптоматични пациенти или такива с анамнеза за повтарящ се пневмоторакс, интервалите и методът на проследяване трябва да се индивидуализират.

Фактори на околната среда, като престой на голяма надморска височина или пътуване със самолет, могат да увеличат риска от развитие на пневмоторакс. Докато най-добре проучените данни в тази насока са при пациенти с лимфангиолейомиоматоза (LAM), едно изследване съобщава, че 1 от 100 пациенти с LAM е развил нов пневмоторакс след самолетен полет (61). По аналогия се препоръчва пациентите с BHD, които развият симптоми след пребиваване на голяма надморска височина, да потърсят незабавна медицинска помощ.

Лечението на пневмоторакс при пациенти със синдром на BHD не се различава от това при общата популация и включва дренаж с гръден дрен и/или плевродеза, в зависимост от клиничната тежест и рецидивността на състоянието.

Дебело черво и кожа

Въпреки първоначални съобщения за възможна връзка между синдрома на BHD и повишен риск от колоректален карцином, последващи проучвания не потвърждават тази асоциация. Поради това пациентите със синдром на BHD трябва да бъдат обект на рутинен скрининг за рак на дебелото черво, в съответствие с общите препоръки за населението без наследствена предиспозиция.

Съществуват доклади за повишена честота на меланоми при пациенти със синдром на BHD. Поради тази причина се препоръчва рутинна годишна дерматологична оценка, която освен оценка на фиброфоликуломите, да включва и скрининг за пигментни кожни лезии, особено при пациенти с фамилна анамнеза за меланом (45).

Клинична генетика

Приблизително **60–80% от пациентите със синдром на Birt-Hogg-Dubé (BHD)** носят разпознаваеми мутации в гена, кодиращ фоликулин (FLCN). Към 2009 г. базата данни на FLCN съдържа 53 уникални зародишни мутации. Разпределението на тези мутации е както следва: **45% са делеции**, **32% – замествания на бази**, **15% – дублирания**, **6% – комбинирани вмъквания и изтривания**, а **2% – чисти инсерции** (62).

Най-често срещаната мутация включва **инсерция или делеция на цитозин (C)** в екзон 11 – т.нар. „гореща точка" на гена. Смята се, че тези мутации водят до **фреймшифт и преждевременно прекратяване на транслацията на фоликулиновия протеин**, което обуславя патологичния фенотип (20, 42).

Генотип–фенотип корелации

До момента **няма убедително установени корелации между специфични мутации в FLCN и клиничния фенотип**. Въпреки това, съществуват изолирани данни, които предполагат възможни различия в риска от бъбречни тумори. Например, доклад сочи, че пациенти с **С делеционна мутация в горещата точка на FLCN** имат **значително по-нисък риск от развитие на бъбречни неоплазии (6%)**, в сравнение с пациенти с **инсерционна мутация на същото място (33%)** (47).

Значение на генетичното изследване

Генетичното тестване за мутации във FLCN има **ограничена роля в диагностиката и лечението на синдрома на BHD**:

Отрицателен резултат не изключва диагнозата, тъй като **20–40% от клинично диагностицираните пациенти могат да имат негативен тест** поради мутации извън покритите региони или нестандартни генетични механизми.

Резултатите от генетичното изследване **не повлияват текущите препоръки за лечение или проследяване**, но **могат да подпомогнат потвърждаването на диагнозата и проследяването на фамилния риск**.

Генетична оценка и показания за FLCN изследване при синдром на Birt-Hogg-Dubé

Пациент с кожни лезии
Фиброфоликуломи, триходисплазия и др.
→ Генетично изследване за FLCN

Пациент със спонтанен пневмоторакс
Особено при фамилна анамнеза
→ Генетична консултация и FLCN изследване

Пациент с бъбречен тумор
Хибриден/хромофобен тип
→ FLCN изследване + дерматологично/радиологично проследяване

Фамилна анамнеза за BHD
С неясни симптоми (белодробни кисти, фиброфоликуломи и др.)
→ Обмисляне на FLCN анализ

Роднини на пациент с доказана FLCN мутация
→ Препоръчително изследване за същата мутация
→ Ранно проследяване

Литература:

1.Jass, J.R., Pathology of polyposis syndromes with special reference to juvenile polyposis. Hereditary Colorectal Cancer., 1990: p. 343-50.

2. Hertz, A.F., Four Cases of Rectal Polypus occurring in One Family. Proc R Soc Med, 19147(Surg Sect): p.255-6.

3. Diamond M. Adenoma of the rectum in children: Report of a case in a thirty month old girl. . .American Journal of Diseases in Children. 1939;57:360–67.

4. Ravitch M.M. Polypoid adenomatosis of the entire gastrointestinal tract. .Annals of Surgery. 1948;128:283–98.

5. Helwig E.B. Adenoma of the large bowel in children. . .American Journal of Diseases in Children.1946;72:289–95.

6. Horrilleno E.G., Eckert C., Ackerman L.V. Polyps of the rectum and colon in children. .Cancer.1957;10(6):1210–20. PubMed PMID: 13489673.

7. Morson B.C. Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. .Diseases of the Colon and Rectum. 1962;5:337–44.

8. Smilow P.C., Pryor C.A. Jr, Swinton N.W. Juvenile polyposis coli. A report of three patients in three generations of one family. .Dis Colon Rectum. 1966;9(4):248–54. PubMed PMID: 5940525.

9. Stemper T.J.et al. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. .Annals of Internal Medicine. 1975;83:639–46. PubMed PMID: 1200496.

10. Liu T.H.et al. Malignant change of juvenile polyp of colon: a case report. .Chin Med J (Engl). 1978;4(6):434–9. PubMed PMID: 216533.

11. Sachatello C.R. Polypoid diseases of the gastrointestinal tract. .J Ky Med Assoc. 1972;70(7):540–4. PubMed PMID: 5038441.

12. Grigioni W.F.et al. Atypical juvenile polyposis. .Histopathology. 1981;5(4):361–76. PubMed PMID: 7275020.

13. Subramony C.et al. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship togastrointestinal carcinoma. .Am J Clin Pathol. 1994;102(1):91–7. PubMed PMID: 8037173.

14. Sassatelli R.et al. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. .Gastroenterology. 1993;104(3):910–5. PubMed PMID: 8440442.

15. Sachatello C.R., Hahn I.S., Carrington C.B. Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome. .Surgery. 1974;75(1):107–14. PubMed PMID: 4543470.

16. Jass J.R.et al. Juvenile polyposis--a precancerous condition. .Histopathology. 1988;13(6):619–30. PubMed PMID: 2853131.

17. Giardiello F.M.et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. .Arch Dis Child. 1991;66(8):971–5. PubMed PMID: 1656892.

18. Howe J.R.et al. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. .Am J Hum Genet.1998;62(5):1129–36. PubMed PMID: 9545410. 158 Cancer Syndromes

19. Howe J.R.et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. .Science. 1998;280(5366):1086–8. PubMed PMID: 9582123.

20. Roth S.et al. SMAD genes in juvenile polyposis. .Genes Chromosomes Cancer. 1999;26(1):54–61. PubMed PMID: 10441006.

21. Friedl W.et al. Frequent 4-bp deletion in exon 9 of the SMAD4/MADH4 gene in familial juvenile polyposis patients. .Genes Chromosomes Cancer. 1999;25(4):403–6. PubMed PMID: 10398437.

22. Houlston R.et al. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases. .Hum Mol Genet. 1998;7(12):1907–12. PubMed PMID: 9811934.

23. Howe J.R.et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. .Nat Genet. 2001;28(2):184–7. PubMed PMID: 11381269.

24. Zhou X.P.et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. .Am J Hum Genet. 2001;69(4):704–11. PubMed PMID: 11536076. 25. Friedl W.et al. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers. .Hum Genet. 2002;111(1):108–11. PubMed PMID: 12136244.

26. Calva-Cerqueira D.et al. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. .Clin Genet. 2009;75(1):79–85. PubMed PMID: 18823382.

27. van Hattem W.A.et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. .Gut. 2008;57(5):623–7. PubMed PMID: 18178612.

28. Aretz S.et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. .J Med Genet. 2007;44(11):702–9. PubMed PMID: 17873119.

29. Howe J.R.et al. Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. .Surgery. 1999;126(2):162–70. PubMed PMID: 10455879.

30. Veale A.M.O.et al. Juvenile polyposis coli. .Journal of Medical Genetics. 1966;3:5–16. PubMed PMID: 5911834.

31. Grosfeld J.L., West K.W. Generalized juvenile polyposis coli. Clinical management based on long-term observations. .Arch Surg. 1986;121(5):530–4. PubMed PMID: 3707330.

32. Desai D.C.et al. Juvenile polyposis. .Br J Surg. 1995;82(1):14–7. PubMed PMID: 7881943.

33. Goodman Z.D., Yardley J.H., Milligan F.D. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis: report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum. .Cancer. 1979;43(5):1906–13. PubMed PMID: 445378.

34. Jarvinen H., Franssila K.O. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. .Gut. 1984;25(7):792–800. PubMed PMID: 6735258.

35. Ramaswamy G., Elhosseiny A.A., Tchertkoff V. Juvenile polyposis of the colon with atypical adenomatous changes and carcinoma in situ. Report of a case and review of the literature. .Dis Colon Rectum.1984;27(6):393–8. PubMed PMID: 6734363.

36. Rozen P., Baratz M. Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer. .Cancer.1982;49(7):1500–3. PubMed PMID: 7059958.

37. Coburn M.C.et al. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. .Ann Surg Oncol.1995;2(5):386–91. PubMed PMID: 7496832.

38. Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. .Ann Surg Oncol. 1998;5(8):751–6. PubMed PMID: 9869523.

39. Yoshida T.et al. A case of generalized juvenile gastrointestinal polyposis associated with gastric carcinoma. .Endoscopy. 1988;20(1):33–5. PubMed PMID: 2830104.

40. Walpole I.R., Cullity G. Juvenile polyposis: a case with early presentation and death attributable to adenocarcinoma of the pancreas. .Am J Med Genet. 1989;32(1):1–8. PubMed PMID: 2705469.

41. Desai D.C.et al. A survey of phenotypic features in juvenile polyposis. .J Med Genet. 1998;35(6):476–81. PubMed PMID: 9643289.

42. Cox K.L.et al. Hereditary generalized juvenile polyposis associated with pulmonary arteriovenous malformation. .Gastroenterology. 1980;78(6):1566–70. PubMed PMID: 7372073. Juvenile Polyposis 159

43. Inoue S.et al. Juvenile polyposis occurring in hereditary hemorrhagic telangiectasia. .Am J Med Sci. 1999;317(1):59–62. PubMed PMID: 9892274.

44. Gallione C.J.et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). .Lancet. 2004;363(9412):852–9. PubMed PMID: 15031030.

45. Gallione C.J.et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. .J Med Genet. 2006;43(10):793–7. PubMed PMID: 16613914.

46. Jarvinen H.J. Juvenile gastrointestinal polyposis. .Problems in General Surgery. 1993;10:749–57.

47. Scott-Conner C.E.et al. Familial juvenile polyposis: patterns of recurrence and implications for surgical management. .J Am Coll Surg. 1995;181(5):407–13. PubMed PMID: 7582207.

48. Hofting I.et al. Familiare juvenile polyposis mit vorwiegender magenbeteiligung. .Zeitschrift fur Gastroenterologie. 1993;31:480–83. PubMed PMID: 8237087.

49. Sayed M.G.et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. .Ann Surg Oncol. 2002;9(9):901–6. PubMed PMID: 12417513.

160 Cancer Syndromes

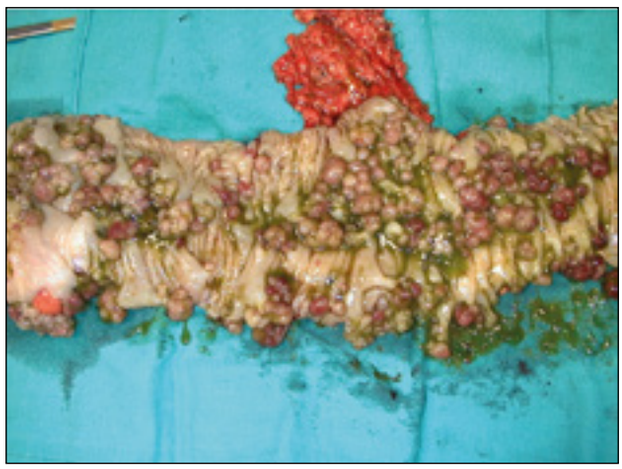
Ювенилна полипоза

Ювенилната полипоза (JP) е автозомно-доминантен наследствен синдром, принадлежащ към групата на хамартоматозните полипозни заболявания. Честотата му се оценява на 1 на 100 000 души годишно. Заболеваемостта е еднаква сред мъже и жени, като е установено по-високо разпространение сред северноевропейските популации [1].

Пациентите с JP развиват множество хамартоматозни полипи, главно в дебелото черво, но при част от тях се засяга и горният стомашно-чревен тракт, най-често стомахът.



Ювенилен полип с дълга дръжка, отстранен при колоноскопия.



Напречно сечение на дебело черво с множество ювенилни полипи.



Хирургичен препарат от стомах, обхванат от ювенилни полипи.

Заболяването повишава риска от злокачествени новообразувания на стомашно-чревния тракт, поради което пациентите се проследяват чрез стриктен скрининг и прилагат агресивни терапевтични стратегии. Терминът „ювенилна полипоза“ описва характерната хистопатология на полипите, а не възрастта на пациента при проява на заболяването. Клиничната изява може да настъпи както в детска, така и в зряла възраст.

Исторически обзор

Първото описание на предполагаема фамилна JP датира от 1914 г., когато Hertz съобщава за четири деца с ректални полипи, макар и без хистологично потвърждение [2]. Първият документално потвърден случай е на Diamond (1939) – 30-месечно дете с хамартоматозен полип, пролабиращ при дефекация [3]. През 1948 г. Ravitch описва пациент на 10 месеца с тежка анемия, кървава диария и множество полипи в стомаха, тънките и дебелите черва [4].

Helwig (1946) характеризира хистологично хамартоматозния полип – жлезисти структури, изпълнени със слуз, в строма от съединителна тъкан с възпалителна инфилтрация, без признаци на дисплазия или аденоматозна трансформация [5]. През 1957 г. Horrilleno въвежда термина „хамартоматозни полипи“ [6].

През 1962 г. Morson хистологично дефинира различията между ювенилни, Peutz-Jeghers, аденоматозни и възпалителни полипи [7]. Smilow и сътр. (1966) описват три поколения със случаи на JP, като един пациент развива аденокарцином на дебелото черво. Все пак, авторите не потвърждават повишен канцерогенен риск само въз основа на тези данни [8].

Stemper и сътр. (1975) описват голямо родословие с множество случаи на JP и 11 пациенти с тумори на стомашно-чревния тракт [9]. Връзката между JP и рак е окончателно установена от Liu и сътр. (1978), които документират пръстеновидно-клетъчен карци-

ном в ювенилен полип при 16-годишен пациент [10]. Goodman и сътр. описват 23-годишен пациент с de novo JP и ректален карцином, при когото се наблюдават преходи от хиперпластични до аденокарцинозни лезии [11].

Класификация

Sachatello и сътр. предлагат класификация на ювенилната полипоза, която остава в употреба и днес [12]:

- **Ювенилна полипоза на дебелото черво (juvenile polyposis coli)** – полипите са ограничени в дебелото черво.
- **JP с ранно начало** – обикновено наблюдавана при кърмачета и малки деца, характеризираща се с тежка клинична картина: хипопротеинемия, кървава диария, малабсорбция, пролапс и инвагинации на полипите. Прогнозата е неблагоприятна.
- **Генерализирана форма** – полипите са разпределени в целия стомашно-чревен тракт, включително стомаха, тънките и дебелите черва, както и ректума.

Литература:

1. Brosens LA, van Hattem WA, Hylind LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. Gut. 2007;56(7):965–967.

2. Hertz G. Beiträge zur Kenntnis der Erkrankungen des Enddarms bei Kindern. Jahrb Kinderheilk. 1914;79:311.

3. Diamond M. Juvenile polyps of the rectum. Am J Dis Child. 1939;58:241–246.

4. Ravitch MM. The diagnosis and surgical treatment of familial polyposis of the colon and rectum. Ann Surg. 1948;128(1):111–121.

5. Helwig EB. Juvenile polyps of the colon. Dis Colon Rectum. 1946;12:134–144.

6. Horrilleno G, et al. Hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract. Am J Clin Pathol. 1957;27:381–388.

7. Morson BC. The polyp-cancer sequence in the large bowel. Proc R Soc Med. 1962;55:1013.

8. Smilow PC, et al. Familial juvenile polyposis coli: case report. Gastroenterology. 1966;51(4):682–687.

9. Stemper TJ, et al. Juvenile polyposis in a large kindred. Cancer. 1975;36(3):1080–1087.

10. Liu C, et al. Carcinoma in a juvenile polyp. Cancer. 1978;41(5):1985–1989.

11. Goodman ZD, et al. Carcinoma arising in juvenile polyposis coli. Cancer. 1980;45(7):1646–1650.

12. Sachatello CR, et al. Juvenile polyposis coli: a clinical and pathological study. Am J Surg. 1974;127(1):96–103.

Патология

Морсън първи описва ювенилния полип като хамартом, произлизащ от малформация на епителните и съединителнотъканните слоеве над **muscularis mucosae** [7]. Характерната хистологична находка включва строма, обилно инфилтрирана със слуз и възпалителни клетки, съдържаща тубули, покрити с колонарен епител и чашковидни клетки. Наблюдава се често атрофия на епитела, водеща до кистозна дилатация на жлезите и задръжка на муцин, произведен от бокаловидните клетки.

Важно е да се отбележи, че липсват признаци на хиперхроматизъм, ядрена атипия и повишена митотична активност – характеристики, типични за неопластични процеси. Въпреки това, епителната повърхност на полипа може да бъде улцерирана, което често води до кървене и хронично възпаление. В такава ситуация **lamina propria** демонстрира дифузна инфилтрация от смесена популация възпалителни клетки.

Полипите могат да бъдат както сесилни, така и педункулирани, и да достигат размер до 3 см. Обикновено не се засяга **muscularis mucosae**, а съединителнотъканната компонента в тях е по-изразена в сравнение с аденоматозните полипи. Според Jass и сътр., около 80% от ювенилните полипи притежават типични хистологични характеристики, докато 20% показват лобулирани или папиларни структури [1]. Възпалителните промени могат да доведат както до задебеляване, така и до изтъняване на **lamina propria**, в зависимост от хроничността на процеса.

Преход от ювенилен полип към аденокарцином

Grigioni и сътр. предлагат патогенетична последователност, чрез която ювенилните полипи могат да се трансформират в аденокарцином [12]. Според техния модел, първоначалната хиперплазия на мукозата води до възпалителен процес и разширение на **lamina propria**. Това предизвиква разрастване на жлезите и натрупване на слуз – типичната хистологична картина на хамартоматозен полип. Последователно се развиват аденоматозни промени – от тубуларен до вилозен аденом – и накрая малигнена трансформация в аденокарцином.

Subramony и сътр. също откриват признаци на хроничен възпалителен инфилтрат в нормално изглеждаща лигавица при пациенти с JP, като съобщават за нодуларна архитектоника и кистозни промени в стомашната, колона и ректална мукоза [13]. При анализ на полипи в зависимост от техния размер, авторите установяват следното:

- Полипи <1 см: показват класическа хистология на ювенилен полип.
- Полипи 1–2.9 см: често педункулирани, с леки до умерени жлезисти разширения и фокална дисплазия.
- Полипи >3 см: доминиращо педункулирани, облицовани с епител, показващ изразена дисплазия, наподобяваща аденом.

Според Sasatelli и сътр., съществува ясна биологична последователност при прогресията на ювенилни-

те полипи: **мукозна хиперплазия → хиперпластичен полип → аденоматозни промени → аденом → аденокарцином** [14]. Това потвърждава хипотезата, че дори „доброжелателният" хамартоматозен полип може да претърпи злокачествена трансформация, особено при по-големи размери и наличие на дисплазия.

Диагноза

Първите диагностични критерии за **ювенилна полипоза (JP)** са предложени през 1974 г. от Sachatello и сътр. Те включват един от следните три клинични сценария за потвърждаване на диагнозата [15]:

- Наличие на **десет или повече ювенилни полипи** в колоректума;
- **Поне един ювенилен полип** в горния и един в долния гастроинтестинален тракт;
- **Произволен брой ювенилни полипи** в контекста на **фамилна анамнеза** за JP.

С течение на времето, критериите претърпяват ревизии с цел повишаване на чувствителността на диагностичния процес. През 1988 г. Jass и сътр. предлагат модификация, при която броят на колоректалните полипи, необходим за диагноза, се намалява от 10 на **5 или повече** [16]. По-късно Giardiello и сътр. (1991) предлагат още по-либерален критерий – **само 3 ювенилни полипа** в колоректума са достатъчни за поставяне на диагнозата [17].

Към днешна дата повечето експертни ръководства и международни консенсуси (напр. ESPGHAN, AGA, NCCN) препоръчват използването на **критерия от ≥5 ювенилни полипа** в хода на проследяването за поставяне на диагнозата JP при отсъствие на фамилна анамнеза.

Диференциална диагноза

JP трябва да се различава от други полипозни синдроми, включително:

- **Peutz–Jeghers синдром** – характеризиращ се с полипи с разклонена гладкомускулна строма и хиперпигментация на кожата и лигавиците;
- **Семейна аденоматозна полипоза (FAP)** – доминираща предимно от аденоматозни полипи и свързана с мутации в *APC* гена;
- **PTEN-хамартоматозни синдроми** – като синдром на Cowden;
- **Cronkhite–Canada синдром** – придобито заболяване с дифузна полипоза, загуба на коса, хиперпигментации и нокътни аномалии.

От решаващо значение за диференциалната диагноза е хистологичното изследване, което при JP показва кистозно разширени жлези, пълни със слуз, в богата съединителнотъканна строма с възпалителна инфилтрация, без ядрена атипия.

Диагностични методи

1. Ендоскопия:

- **Колоноскопия** – златен стандарт за визуализиране и биопсиране на колоректални полипи;
- **Горна ендоскопия (EGD)** – необходима за откриване на полипи в стомаха и дуоденума при съмнение за генерализирана форма на JP.

2. Хистопатология:

- Определя морфологичния тип на полипите, степента на дисплазия и евентуално наличие на аденоматозни трансформации.

3. Генетично изследване:

- Оценка за патогенни варианти в **SMAD4** и **BMPR1A** – установени причинни гени в над 50% от случаите с JP;
- Важно както за диагностична верификация, така и за фамилно проследяване.

4. Образна диагностика:

- В някои случаи (напр. непълна колоноскопия) – КТ или ЯМР колонография могат да допълнят диагностиката;
- Капсулна ендоскопия при съмнение за тънкочревно ангажиране.

Клинична генетика

Около **75% от пациентите с ювенилна полипоза (JP)** имат **фамилна анамнеза**, което отразява автозомно-доминантния модел на унаследяване. Останалите 25% от случаите се дължат на **de novo мутации**, възникващи спонтанно в зародишната линия.

Генетични локуси и гени

През 1998 г. Howe и сътр. изследват известното родословие от Айова, описано първоначално от Stemper и колеги, и установяват **връзка с маркери на хромозома 18q21** [18]. В последствие в това семейство се идентифицира делеция от **4 базови двойки в екзон 9 на гена *SMAD4*** [19]. Допълнителни мутации в *SMAD4* са документирани и потвърдени при други пациенти с JP [20–22].

През 2001 г. същата изследователска група описва **четири несвързани семейства** с JP, при които липсват мутации в *SMAD4* и *PTEN* (характерен за синдрома на Cowden). Генетичен анализ показва връзка с **маркери на хромозома 10q22–23**, в близост до гена *BMPR1A* [23]. Впоследствие *BMPR1A* мутации са потвърдени от независими изследователски екипи в допълнителни фамилии с JP [24, 25].

Молекулярен механизъм

Гените *SMAD4* и *BMPR1A* кодират ключови компоненти от **TGF-β/BMP сигналния път** – основен механи-

зъм, регулиращ клетъчната пролиферация, апоптоза и диференциация. *BMPR1A* е **рецептор от тип I** на клетъчната повърхност, част от **TGF-β суперфамилията**. При свързване на BMP лиганди, рецептор тип II фосфорилира и активира *BMPR1A*, който от своя страна активира вътреклетъчните медиатори **SMAD1, SMAD5 и SMAD8**. Тези формират комплекс с **SMAD4**, който се транслокира в ядрото и регулира транскрипцията на таргетни гени .

Генетично изследване

Мултиплексна лигиране, зависима от сонда амплификация (MLPA) е ефективен метод за идентифициране на **големи делеции или дупликации** в *SMAD4* и *BMPR1A*. При този метод се анализират отделни екзони чрез сонди, като резултатите се сравняват с контролна ДНК. Според проучвания, приблизително **4,3%** от пациентите с JP имат големи делеции в *SMAD4* и **3,8%** – в *BMPR1A* [26–28].

Комбинираното използване на **секвениране и MLPA** позволява откриване на **разпознаваеми мутации в около 43% от всички пациенти с JP**.

Клинико-генетични съображения

Важно е да се прави разлика между **спорадични ювенилни полипи** и **наследствена ювенилна полипоза**. Приблизително **1% от децата** развиват единични ювенилни полипи (обикновено <5), които **не са свързани с JP** и не прогресират към множествена полипоза или рак.

Според Veale и сътр., средната възраст на клинична изява е:

- **6 години** – общо средно за JP;
- **9,5 години** – при фамилни случаи;
- **4,5 години** – при de novo мутации [30].

Клинична картина

Най-честата клинична изява е **ректално кървене**. Други симптоми включват:

- пролапс на полипи, особено ректални;
- секреция на слуз;
- диария и абдоминални болки/спазми;
- **хематохезия**, често свързана с автоинфаркт на полипи.

При по-голям брой полипи е възможна **хипопротеинемия**, **хипоалбуминемия**, **загуба на растеж**, а понякога и **секреторна диария с хипокалиемия** [31].

Разпределение на полипите

Desai и сътр. (1995) анализират съществуващата литература и установяват, че броят на полипите при JP варира между **5 и 200** в рамките на живота [32]. В:

- **98% от случаите** полипите са **равномерно разпределени** във възходящото, напречното и низходящото ободно черво (вж. Фиг. 2);
- **14% от пациентите** имат гастрална полипоза;
- **2,3%** – дуоденални полипи;
- **6,5%** – полипи в йеюнума и илеума.

Рак на дебелото черво

Първоначалните описания на **ювенилна полипоза (JP)** подценяват нейния злокачествен потенциал. Дълго време се е смятало, че **хамартоматозните полипи са доброкачествени образувания** без риск от малигнена трансформация [30]. Дори Stemper и сътр., които през 1975 г. описват фамилията от Айова (състояща се от 56 членове, 15 с JP), **не свързват JP с повишен риск от рак**, въпреки че 11 души от рода развиват злокачествени тумори на гастроинтестиналния тракт [9].

Дисплазия и неоплазия при JP

Jass и сътр. провеждат обширно хистопатологично проучване, обхващащо **1032 ювенилни полипа** от **80 пациенти с JP**. Те откриват [16]:

- 840 типични ювенилни полипа;
- 169 полипа с мултилобулирана или вилозна морфология;
- 21 аденома;
- 2 хиперпластични полипа.

Авторите установяват, че:

- **9% от типичните ювенилни полипи** показват диспластични изменения;
- **47% от вилозните полипи** съдържат дисплазия;
- Пациентите с JP развиват **колоректален карцином средно на възраст 34 години**.

Заключението е ясно: за разлика от изолирани спорадични ювенилни полипи, **пациентите с JP имат значително повишен риск от развитие на колоректален рак**, оценен на **над 50%** през живота.

Потвърждение на риска в клинични проучвания

През 1991 г. Giardiello и сътр. анализират пациенти, разделени в три групи:

- фамилна JP;
- de novo JP;
- спорадични изолирани ювенилни полипи.

При пациентите със **фамилна или de novo JP**, откриването на **аденоми, аденокарциноми или зони с аденоматозен епител** в полипите се приема като доказателство за **неоплазия на дебелото черво** [17]. Те установяват, че:

- Рискът от неоплазия е **сравним при фамилни и de novo форми** на JP;
- Средната възраст на диагностициране на неоплазия е **37 години**;
- Спорадичните ювенилни полипи **не са свързани с повишен риск от рак**.

Coburn и сътр. извършват системен преглед на литературата и съобщават, че **гастроинтестинален аденокарцином** се открива при **17% от пациентите с JP**, със средна възраст при поставяне на диагнозата **35,5 години** [37].

Интересно е, че **най-висок риск от злокачествена трансформация** се наблюдава при пациенти с подтип **ювенилна полипоза на дебелото черво (JP coli)**, при които полипите са ограничени до колона. Този риск е особено изразен при наличие на **фамилна анамнеза**.

Данни от фамилно проследяване

През 1998 г. Howe и сътр. преглеждат най-голямото описано до момента родословие с JP – фамилията от Айова. Сред **117 членове**, **29 са с JP**, включително:

- 11 случая на **колоректален рак**;
- 4 случая на **стомашен рак**;
- 1 случай на **ампуларен/дуоденален рак**;
- 1 случай на **аденокарцином на панкреаса** [38].

Изчисленията на авторите показват:

- **Общ риск от колоректален рак**: **38%**;
- **Риск от рак на стомаха**: **21%**;
- **Общ риск от стомашно-чревни злокачествени заболявания**: **55%**.

Заключение

Ювенилната полипоза, въпреки доброкачествената хистология на типичните хамартоматозни полипи, носи **реален и значителен риск от злокачествена трансформация**, особено при пациенти с фамилна форма на синдрома. Това подчертава необходимостта от **строг ендоскопски мониторинг**, **периодични биопсии** и **агресивно поведение при налична дисплазия или аденоматозна трансформация**.

Рак на стомаха

През 1988 г. **Yoshida и сътр.** описват случай на **31-годишен мъж** с генерализирана ювенилна полипоза (JP), диагностицирана още на 17-годишна възраст, при когото е открит **добре диференциран стомашен аденокарцином** [39]. Пациентът има положителна фамилна анамнеза за стомашно-чревна полипоза и злокачествени заболявания: включително **три случая на рак на стомаха**, **два на ректума** и **два на хепатоцелуларен карцином**. Авторите заключават, че **стомашната лигавица при JP често е дифузно ангажирана**, а **стомашните полипи носят значителен злокачествен потенциал**.

Howe и сътр. изчисляват риска от развитие на стомашен рак при JP на приблизително **21%** [38]. Този риск обаче **нараства значително при пациенти с мутация в *SMAD4*** – между **28% и 41%**, което отразява по-широко ангажиране на горния стомашно-чревен тракт и по-висока честота на аденоматозни промени.

Рак на панкреаса

Случаи на **панкреасен аденокарцином** при пациенти с JP са изключително редки. Освен докладваните от **Howe**, **Walpole и Cullity** съобщават за **19-годишен мъж с de novo JP и аденокарцином на панкреаса** [40]. Наличието на злокачествени тумори в различни части на храносмилателната система при JP насочва към **общ патогенетичен механизъм**, засягащ **епитела на дебелото черво, стомаха и панкреаса**, вероятно медииран от *SMAD4*-свързани сигнали.

Свързани аномалии

Вродени и екстраколонни малформации

Екстраколонните аномалии при пациенти с JP са описвани още в първите доклади за синдрома. Част от тези случаи вероятно отразяват **диагностична неточност** и може да представляват други синдроми с хамартоматозни полипи, като:

- Peutz–Jeghers синдром
- Синдром на Cowden (PTEN-свързан)
- Gorlin синдром
- Bannayan–Riley–Ruvalcaba синдром

Въпреки това, **Desai и сътр.** съобщават, че **11–20% от пациентите с JP имат извъндебелочревни аномалии**, включително [12, 14, 43]:

- макроцефалия
- хипертелоризъм
- вродена хипотония
- полидактилия (допълнителни пръсти)
- дивертикул на Meckel с пъпна фистула
- хидроцефалия
- малротация на червата
- непуснати тестиси
- мезентериален лимфангиом
- остра порфирия

Bussey и сътр. откриват **вродени сърдечни малформации при 20%** от пациентите с JP [44]. **Raskin и сътр.** описват асоциация между JP и **неврофиброматоза тип I (болест на von Recklinghausen)** [45].

Coburn и сътр. добавят още случаи на **вродени сърдечни дефекти**, включително:

- **дефекти на междупредсърдната преграда (ASD)**
- **артериовенозни малформации (AVMs) на белия дроб**
- **белодробна стеноза**
- **тетралогия на Fallot**
- **коарктация на аортата**
- **открит артериален канал**
- **субаортна стеноза** [37]

Според **Jass (1990)**, тези аномалии са **по-чести при de novo JP**, отколкото при фамилната форма [1]. В същото проучване **78% от мъжете** са с аномалии спрямо **22% от жените** [41].

Асоциация с HHT (наследствена хеморагична телеангиектазия)

Най-устойчивият и добре дефиниран фенотип, свързан с JP, е **комбинираният синдром JPS/HHT** – съчетание на ювенилна полипоза и **наследствена хеморагична телеангиектазия** (HHT).

През 1980 г. **Cox и сътр.** описват **майка и дъщеря** с генерализирана JP и **телеангиектазии** [42]. По-късни публикации съобщават за пациенти с JP, кожни телеангиектазии и **белодробни AVMs**.

Важен пробив е направен от **Inoue и сътр. (1999)**, които описват **14-годишно момиче с JP и HHT**, включваща:

- ректално кървене
- анемия
- епистаксис
- AVM на белия дроб и черния дроб
- **телеангиектазии на кожата** [43]

Генетичен анализ показва, че момичето има **мутация в *SMAD4***. През 2004 г. **Gallione и сътр.** публикуват проучване на **14 пациенти от 6 семейства** и 1 de novo случай с **JP и HHT** [44]. Сред установените находки:

- **всички пациенти** имат кожно-лигавични телеангиектазии;
- **7 с белодробни AVMs**, **4 с чернодробни AVMs**, **1 с церебеларен кавернозен хемангиом**;
- **епистаксис** присъства в 9 от 14 пациенти;
- **2 пациенти с вътречерепен кръвоизлив**.

Генетичен анализ показва, че:

- **никой от пациентите не е носител на мутации в ENG или ALK1** (характерни за класическа HHT);
- **всички имат зародишни мутации в *SMAD4***.

При допълнително секвениране на *SMAD4* при **30 несвързани пациенти с HHT**, без идентифицируеми ENG/ALK1 мутации, **само 3 са с *SMAD4* мутации** – и **всички те имат JP** [45].

Заключение: Пациенти с HHT и *SMAD4* мутация **задължително трябва да бъдат изследвани за JP** чрез колоноскопия и горна ендоскопия.

Мутациите, водещи до комбинирания JPS/HHT синдром, са най-често локализирани в **MH2-домейна на *SMAD4*** (екзони 8–11).

Лечение

Ендоскопско проследяване и интервенция

Колоноскопията и езофагогастродуоденоскопията (EGD) представляват **стандартни диагностични и терапевтични процедури** за пациенти със или в риск от **ювенилна полипоза (JP)**. Те се използват за:

- първоначален скрининг,
- мониториране на заболяването,
- ендоскопско отстраняване на полипи (полипектомия).

Капсулната ендоскопия се счита за допълнителен инструмент, който позволява визуализация на целия тънкочревен тракт. Въпреки това, методът **не позволява биопсия или терапевтична интервенция** и има по-ниска чувствителност при откриване на малки полипи. Следователно, капсулната ендоскопия не се препоръчва като първа линия, особено при пациенти с активно полипозно заболяване. За нейната рутинна употреба са необходими допълнителни проучвания.

Генетично скриниране и профилактика

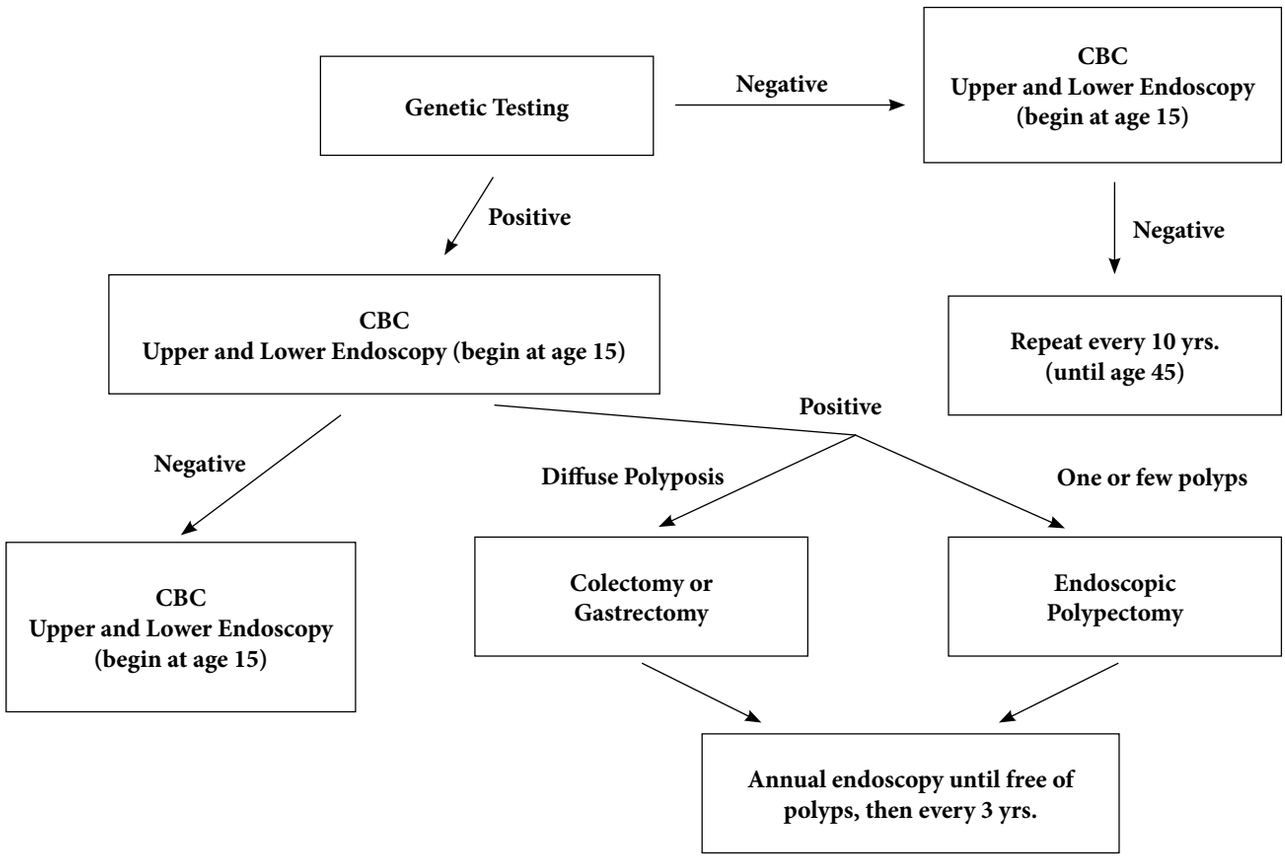
При пациенти с **фамилна анамнеза за JP**, особено когато в рода е идентифицирана мутация в *SMAD4* или *BMPR1A*, се препоръчва:

- **генетично изследване на рисковите индивиди още в детска възраст**, най-късно до 5-годишна възраст;
- ако лицето **не е носител на мутацията**, не се изисква специфичен скрининг за JP, освен ако не се появят симптоми;
- все пак се препоръчва **превантивна колоноскопия на всеки 10 години след 50-годишна възраст**, както при общата популация.

Ако генетично изследване установи, че индивидът е **носител на фамилната мутация**, той се счита за високорисков и трябва да се подложи на **същия режим на скрининг и лечение, както диагностицираните с JP пациенти**:

- **Колоноскопия и EGD на всеки 3 години до 45-годишна възраст**, ако не се открият полипи;
- При откриване на полипи – **годишен ендоскопски контрол с полипектомия**, докато пациентът бъде освободен от полипи;
- След това се възобновява **регулярният 3-годишен скрининг**.

Препоръчителен алгоритъм за скрининг и проследяване на пациенти с JP и техните родственици.



Ендоскопска полипектомия

Ювенилните полипи на дебелото черво обикновено са:

- **педункулирани** или **сесилни**;
- **податливи на ендоскопско отстраняване** (полипектомия).

Полипектомията се извършва при всяка колоноскопия, като целта е **елиминиране на всички видими полипи**. Ако се постигне пълно премахване на полипите, пациентът преминава в **режим на поддържащ скрининг на всеки 3 години**.

Хирургично лечение

Полипозата на стомаха често представлява **терапевтично предизвикателство**, тъй като:

- стомашните полипи често **дифузно покриват лигавицата**;
- са **трудни за пълно отстраняване ендоскопски**;
- се свързват с **висок риск от злокачествена трансформация**, особено при *SMAD4* мутации.

В тези случаи се обсъжда **тотална гастректомия** като терапевтичен подход, особено при наличие на дисплазия, обструкция, тежка анемия или стомашен карцином.

Скрининг при липса на установена мутация

Когато **мутацията в семейството не е идентифицирана**, се препоръчва:

- започване на скрининг от **15-годишна възраст** с **EGD и колоноскопия**;
- или по-рано – при наличие на симптоми като **анемия, ректално кървене, абдоминална болка**;

- ако първият скрининг е отрицателен, **следващи ендоскопии се правят на всеки 3 години** [38].

Проследяване и консултация

Всеки пациент с JP трябва да бъде:

- проследяван **мултидисциплинарно** (гастроентеролог, хирург, генетик);
- **генетично консултиран**, включително за възможностите за репродуктивно планиране;
- оценен за **други малформации или синдромни асоциации** (напр. JPS/HHT), особено при установени *SMAD4* мутации.

Хирургична и ендоскопска терапия

Хирургично лечение на колоректална полипоза

Първите насоки относно хирургичното лечение на **ювенилна полипоза (JP)** са предложени от **Sachatello и сътр. (1974)**. Те препоръчват извършване на **ендоскопска полипектомия, термична аблация** или **резекция на засегнатите чревни сегменти**, когато полипите са твърде многобройни или недостъпни за ендоскопско отстраняване, с изключение на ректума [15].

По-късно, **Grosfeld и сътр. (1986)** предлагат **субтотална колектомия с илеоректална анастомоза** като оперативна процедура на избор при пациенти с дифузна колоректална полипоза, особено при наличие на усложнения като:

- хронична **желязодефицитна анемия** вследствие на кръвозагуба;
- **хипопротеинемия** поради загуба на протеин през стомашно-чревната лигавица;
- **инвагинации и обструкция**, свързани с обемисти полипи [31].

През 1993 г. **Järvinen и сътр.** подчертават **профилактичната стойност на колектомията**, предлагайки интервенцията да се извършва на възраст **между 20 и 25 години**, с цел редуциране на риска от колоректален карцином при пациенти с JP [46].

Howe и сътр. също застъпват тази концепция, като посочват следните индикации за **субтотална колектомия** [38]:

- **дифузна колоректална полипоза**, резистентна на ендоскопско отстраняване;
- **повтаряща се анемия**, изискваща кръвопреливания;
- **протеин-губеща ентеропатия**;
- **рецидивиращи чревни инвагинации**.

Предимството на субтоталната колектомия е премахването на **по-голямата част от дебелочревната лигавица, изложена на злокачествен риск**. Остатъчният ректум може да бъде проследяван с **гъвкава сигмоидоскопия на всеки 1–3 години**, като при нужда се извършва **ендоскопска полипектомия**.

Въпреки предимствата, операцията носи **социални и функционални последици**, включително повишена честота на изхождания и евентуални психологически затруднения, особено при млади пациенти. Следователно, решението трябва да бъде **индивидуализирано** и взето след мултидисциплинарно обсъждане.

Проследяване и терапия при стомашна полипоза

При пациенти с **генерализирана JP** е задължително проследяване на горния стомашно-чревен тракт. Препоръките включват:

- **първоначална EGD на 15-годишна възраст**, ако пациентът е асимптомен;
- при наличие на симптоми (анемия, болка, повръщане) – **ранно ендоскопско изследване**;
- при нормални находки – **повторна EGD на всеки 2–3 години** [38, 46–48].

Стомашната полипоза е **по-трудна за ендоскопско лечение** поради:

- **дифузно ангажиране** на лигавицата;
- **плоски, множествени лезии**, често без педункули.

Особено внимание изискват пациенти с **мутации в *SMAD4***, които:

- са по-склонни към развитие на стомашни полипи;
- имат **по-висок риск от стомашен аденокарцином** [25, 49].

При пациенти с:

- **усложнения** като **желязодефицитна анемия**, **запушване на стомашния изход** или **инвагинация**;
- **хистологични находки** на **дисплазия** или **аденокарцином** в полипите или стомашната лигавица;
- се налага **субтотална или тотална гастректомия**, в зависимост от обема и локализацията на ангажиране.

Заключение относно терапията

Лечението на ювенилната полипоза изисква **персонализиран подход**, базиран на:

- **разпространението на полипозата**;
- **генетичния профил** (особено *SMAD4* мутации);
- **клиничните симптоми** и **наличието на усложнения**;

- **индивидуалния риск от злокачествена трансформация**.

Интердисциплинарното сътрудничество между гастроентеролог, хирург, генетик и психолог е от съществено значение за постигане на **оптимално качество на живот и дългосрочна профилактика на рак** при тези пациенти.

Прогноза и заключение

Ювенилната полипоза (JP) представлява **рядък, но клинично значим наследствен синдром**, който носи висок риск от злокачествени трансформации в стомашно-чревния тракт. Макар че **хамартоматозните полипи** традиционно се считат за доброкачествени, днес е добре установено, че **пациентите с JP, особено тези с генетични мутации в *SMAD4* или *BMPR1A***, са изложени на значителен риск от:

- **колоректален рак** (до 50% от случаите),
- **стомашен рак** (до 30–40% при *SMAD4* мутации),
- **други злокачествени новообразувания** (вкл. панкреас, дуоденум).

Прогнозата при JP зависи от няколко ключови фактора:

- **Навременно диагностициране** – чрез фамилен скрининг и генетично изследване;
- **Редовно ендоскопско проследяване** – позволява ранно откриване и отстраняване на полипи;
- **Оперативно лечение при нужда** – при дифузна полипоза или усложнения;
- **Генетична консултация и скрининг на родственици** – особено при фамилни случаи и носители на *SMAD4/BMPR1A* мутации.

Прогнозата е **значително по-добра при активно проследявани пациенти**, при които полипите се отстраняват своевременно и се провежда адекватна превенция на рак.

Наличието на **екстраинтестинални прояви** – включително **вродени малформации, сърдечни дефекти**, както и **синдромът JPS/HHT**, изисква мултидисциплинарен подход и внимателна индивидуална оценка.

Заключение

Ювенилната полипоза вече не се разглежда като „доброкачествена“ форма на полипоза. Наличието на **генетично предразположение**, комбинирано с потенциал за **дисплазия и рак**, налага:

- **строги скринингови протоколи**,
- **ендоскопско или хирургично управление**,
- и **генетично проследяване на семействата**.

Въпреки редкостта си, JP е **модел за съвременно персонализирано лечение в гастроентерологията и онкопрофилактиката**, където **молекулярната диагностика, фамилният скрининг и мултидисциплинарната грижа** играят ключова роля в подобряване на дългосрочната прогноза.

Литература:

1. Jass, J.R., Pathology of polyposis syndromes with special reference to juvenile polyposis. Hereditary Colorectal Cancer., 1990: p. 343-50.

2. Hertz, A.F., Four Cases of Rectal Polypus occurring in One Family. Proc R Soc Med, 19147(Surg Sect): p. 255-6.

3. Diamond M. Adenoma of the rectum in children: Report of a case in a thirty month old girl. . .American Journal of Diseases in Children. 1939;57:360–67.

4. Ravitch M.M. Polypoid adenomatosis of the entire gastrointestinal tract. .Annals of Surgery. 1948;128:283–98.

5. Helwig E.B. Adenoma of the large bowel in children. . .American Journal of Diseases in Children. 1946;72:289–95.

6. Horrilleno E.G., Eckert C., Ackerman L.V. Polyps of the rectum and colon in children. .Cancer. 1957;10(6):1210–20. PubMed PMID: 13489673.

7. Morson B.C. Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. .Diseases of the Colon and Rectum. 1962;5:337–44.

8. Smilow P.C., Pryor C.A. Jr, Swinton N.W. Juvenile polyposis coli. A report of three patients in three generations of one family. .Dis Colon Rectum. 1966;9(4):248–54. PubMed PMID: 5940525.

9. Stemper T.J.et al. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. .Annals of Internal Medicine. 1975;83:639–46. PubMed PMID: 1200496.

10. Liu T.H.et al. Malignant change of juvenile polyp of colon: a case report. .Chin Med J (Engl). 1978;4(6):434–9. PubMed PMID: 216533.

11. Sachatello C.R. Polypoid diseases of the gastrointestinal tract. .J Ky Med Assoc. 1972;70(7):540–4. PubMed PMID: 5038441.

12. Grigioni W.F.et al. Atypical juvenile polyposis. .Histopathology. 1981;5(4):361–76. PubMed PMID: 7275020.

13. Subramony C.et al. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. .Am J Clin Pathol. 1994;102(1):91–7. PubMed PMID: 8037173.

14. Sassatelli R.et al. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. .Gastroenterology. 1993;104(3):910–5. PubMed PMID: 8440442.

15. Sachatello C.R., Hahn I.S., Carrington C.B. Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome. .Surgery. 1974;75(1):107–14. PubMed PMID: *4543470.*

16. Jass J.R.et al. Juvenile polyposis--a precancerous condition. .Histopathology. 1988;13(6):619–30. PubMed PMID: 2853131. 17. Giardiello F.M.et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. .Arch Dis

Child. 1991;66(8):971–5. PubMed PMID: 1656892.

18. Howe J.R.et al. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. .Am J Hum Genet. 1998;62(5):1129–36. PubMed PMID: 9545410. 158 Cancer Syndromes

19. Howe J.R.et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. .Science. 1998;280(5366):1086–8. PubMed PMID: 9582123.

20. Roth S.et al. SMAD genes in juvenile polyposis. .Genes Chromosomes Cancer. 1999;26(1):54–61. PubMed PMID: 10441006.

21. Friedl W.et al. Frequent 4-bp deletion in exon 9 of the SMAD4/MADH4 gene in familial juvenile polyposis patients. .Genes Chromosomes Cancer. 1999;25(4):403–6. PubMed PMID: 10398437.

22. Houlston R.et al. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases. .Hum Mol Genet. 1998;7(12):1907–12. PubMed PMID: 9811934.

23. Howe J.R.et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. .Nat Genet. 2001;28(2):184–7. PubMed PMID: 11381269.

24. Zhou X.P.et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. .Am J Hum Genet. 2001;69(4):704–11. PubMed PMID: 11536076.

25. Friedl W.et al. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers. .Hum Genet. 2002;111(1):108–11. PubMed PMID: 12136244.

26. Calva-Cerqueira D.et al. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. .Clin Genet. 2009;75(1):79–85. PubMed PMID: 18823382.

27. van Hattem W.A.et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. .Gut. 2008;57(5):623–7. PubMed PMID: 18178612.

28. Aretz S.et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. .J Med Genet. 2007;44(11):702–9. PubMed PMID: 17873119.

29. Howe J.R.et al. Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. .Surgery. 1999;126(2):162–70. PubMed PMID: 10455879.

30. Veale A.M.O.et al. Juvenile polyposis coli. .Journal of Medical Genetics. 1966;3:5–16. PubMed PMID: 5911834.

31. Grosfeld J.L., West K.W. Generalized juvenile polyposis coli. Clinical management based on long-term observations. .Arch Surg. 1986;121(5):530–4. PubMed PMID: 3707330.

32. Desai D.C.et al. Juvenile polyposis. .Br J Surg. 1995;82(1):14–7. PubMed PMID: 7881943.

33. Goodman Z.D., Yardley J.H., Milligan F.D. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis: report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum. .Cancer. 1979;43(5):1906–13. PubMed PMID: 445378.

34. Jarvinen H., Franssila K.O. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. .Gut. 1984;25(7):792–800. PubMed PMID: 6735258.

35. Ramaswamy G., Elhosseiny A.A., Tchertkoff V. Juvenile polyposis of the colon with atypical adenomatous changes and carcinoma in situ. Report of a case and review of the literature. .Dis Colon Rectum. 1984;27(6):393–8. PubMed PMID: 6734363.

36. Rozen P., Baratz M. Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer. .Cancer. 1982;49(7):1500–3. PubMed PMID: 7059958.

37. Coburn M.C.et al. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. .Ann Surg Oncol. 1995;2(5):386–91. PubMed PMID: 7496832.

38. Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. .Ann Surg Oncol. 1998;5(8):751–6. PubMed PMID: 9869523.

39. Yoshida T.et al. A case of generalized juvenile gastrointestinal polyposis associated with gastric carcinoma. Endoscopy. 1988;20(1):33–5. PubMed PMID: 2830104.

40. Walpole I.R., Cullity G. Juvenile polyposis: a case with early presentation and death attributable to adenocarcinoma of the pancreas. .Am J Med Genet. 1989;32(1):1–8. PubMed PMID: 2705469.

41. Desai D.C.et al. A survey of phenotypic features in juvenile polyposis. .J Med Genet. 1998;35(6):476–81. PubMed PMID: 9643289.

42. Cox K.L.et al. Hereditary generalized juvenile polyposis associated with pulmonary arteriovenous malformation. .Gastroenterology. 1980;78(6):1566–70. PubMed PMID: 7372073. Juvenile Polyposis 159

43. Inoue S.et al. Juvenile polyposis occurring in hereditary hemorrhagic telangiectasia. .Am J Med Sci. 1999;317(1):59–62. PubMed PMID: 9892274.

44. Gallione C.J.et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). .Lancet. 2004;363(9412):852–9. PubMed PMID: 15031030.

45. Gallione C.J.et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. .J Med Genet. 2006;43(10):793–7. PubMed PMID: 16613914.

46. Jarvinen H.J. Juvenile gastrointestinal polyposis. .Problems in General Surgery. 1993;10:749–57. 47. Scott-Conner C.E.et al. Familial juvenile polyposis: patterns of recurrence and implications for surgical management. .J Am Coll Surg. 1995;181(5):407–13. PubMed PMID: 7582207.

48. Hofting I.et al. Familiare juvenile polyposis mit vorwiegender magenbeteiligung. .Zeitschrift fur Gastroenterologie. 1993;31:480–83. PubMed PMID: 8237087.

49. Sayed M.G.et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. .Ann Surg Oncol. 2002;9(9):901–6. PubMed PMID: 12417513. 160 Cancer Syndromes

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

ГЛАВА II

Г. Куртева, П. Куртев, А. Герасимов, Л. Симеонова, Д. Мохаммад-Лазарова, А. Тодоров

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Г. КУРТЕВА, П. КУРТЕВ,
А. ГЕРАСИМОВ,
Л. СИМЕОНОВА,
Д. МОХАММАД-ЛАЗАРОВА,
А. ТОДОРОВ

Паранеопластичните синдроми (ПНС) представляват клинични прояви, свързани с **наличие на злокачествено заболяване**, но **независими от директна инвазия, масов ефект или метастази** на тумора. Те възникват в резултат на:

- **ектопична секреция** от туморните клетки на биологично активни вещества – хормони, цитокини, пептиди или ензими;
- **имунна кръстосана реактивност**, при която организмът развива автоимунен отговор срещу нормални тъкани, поради сходство с туморни неоантигени.

ПНС се наблюдават при широк спектър от **солидни тумори и хематологични неоплазми**, като в редица случаи **предшестват диагнозата на основното злокачествено заболяване**, и могат да бъдат **първа клинична изява на рак**.

Епидемиология и значение

С нарастващата честота на раковите заболявания и подобрения диагностичен капацитет, **разпознаването на паранеопластични синдроми придобива клинична значимост**, както по отношение на **ранната диагностика**, така и за **правилното насочване към подлежащата неоплазия**. Според скорошни данни, ПНС се откриват до **8% от онкоболни пациенти**, като честотата е значително по-висока при определени тумори, напр. **дребноклетъчен рак на белия дроб** [1–3].

Механизми

Основните патофизиологични механизми, водещи до развитие на ПНС, включват:

1. **Ектопична продукция на хормони или хормоноподобни вещества** – например АДХ, ПТХ-релейтед протеин, β-hCG, еритропоетин;
2. **Автоимунни реакции** – срещу антигени, общи между туморни и нормални клетки (onconeural антигени);
3. **Цитокин-индуцирана системна дисрегулация** – напр. интерлевкини, TNF-α, интерферони.

Неоплазми, асоциирани с паранеопластични синдроми

ПНС са описани при множество малигнени заболявания, включително:

- **Рак на гърдата**
- **Рак на белия дроб** (особено **дребноклетъчен**)
- **Рак на стомаха**
- **Рак на дебелото черво и ректума**
- **Рак на яйчниците**
- **Рак на панкреаса**
- **Рак на черния дроб**
- **Рак на простатата**
- **Бъбречно-клетъчен карцином**
- **Тестикуларни тумори**
- **Левкемии и лимфоми**
- **Рак на хранопровода**

Класификация на паранеопластичните синдроми

ПНС се класифицират по засегнатата системна област, както следва:

1. Неврологични ПНС

- Субакутна церебеларна дегенерация
- Лимбичен енцефалит
- Миелит, невропатии, миастенични синдроми (напр. Lambert-Eaton)
- Офталмоплегии, енцефалопатии

2. Ендокринни ПНС

- Синдром на неадекватна секреция на АДХ (SIADH)
- Синдром на Кушинг (ектопична продукция на ACTH)
- Хиперкалциемия (ПТХ-релейтед протеин)
- Хипогликемия (инсулиноподобни фактори)
- Тиреоидни нарушения

3. Дерматологични ПНС

- Acanthosis nigricans
- Dermatomyositis и polymyositis
- Paraneoplastic pemphigus

- Necrolytic migratory erythema (при глюкагоном)

4. Хематологични ПНС

- Тромбоцитоза, левкоцитоза
- Тромбози (Trousseau синдром)
- Анемии (особено автоимунни хемолитични)

5. Ревматологични ПНС

- Паранеопластичен полиартрит
- Хипертрофична остеоартропатия
- Васкулити

6. Хепатологични и нефрологични ПНС

- Холестатична хепатопатия
- Гломерулопатии (напр. мембранозна нефропатия)
- Хепатоспленомегалия без чернодробна метастаза

Паранеопластичните синдроми са **важен клиничен феномен**, чието своевременно разпознаване може да доведе до **по-ранна диагностика на подлежащия тумор**, насочено лечение и **по-добра прогноза**. Диагностичният подход при пациенти със съмнителен ПНС изисква:

- внимателна **анамнеза и физикален преглед**,
- **параклинични изследвания**,
- **онкологично образно изследване**,
- и при нужда – **анализ на автоантитела** (особено при неврологични форми).

Значимостта на паранеопластичните синдроми в съвременната онкология е в това, че **осигуряват ранен диагностичен прозорец**, **ориентират клиницистите към конкретни неоплазии** и **разкриват имунологичната свързаност между тумора и организма**.

Литература:

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010;85(9):838–854.

2. Kanaji N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol. 2014;5(3):197–223.

3. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol. 2007;20(6):732–737.

Паранеопластичните синдроми (ПНС) обхващат широк спектър от клинични състояния, които могат да засягат практически всички органи и системи. По-долу са представени най-честите и клинично значими форми по системи:

1. Неврологични паранеопластични синдроми

Неврологичните ПНС често се проявяват преди самата диагноза на подлежащото неопластично заболяване и могат да имат бързо прогресиращ ход. Те включват:

- **Лимбичен енцефалит** – асоцииран с анти-Hu, анти-Ma2, анти-NMDA рецепторни антитела;
- **Бързо прогресираща церебеларна дегенерация (RPCD)** – често при рак на яйчниците, гърдата и дребноклетъчен рак на белия дроб;
- **Сензорна невропатия / невронопатия** – предимно с анти-Hu антитела;
- **Опистоклонус-миоклонус синдром** – наблюдаван при невробластом при деца и дребноклетъчен рак при възрастни;
- **Оптичен невромиелит (NMO)** – понякога свързан с анти-AQP4 или анти-MOG антитела;
- **Некротизираща миелопатия** – рядко, с тежък клиничен ход;
- **Заден реверзибелен енцефалопатичен синдром (PRES)** – при онкологични пациенти, особено подложени на цитотоксична терапия.

2. Дерматологични паранеопластични синдроми

Кожните прояви могат да бъдат индиректен маркер за неоплазия:

- **Акантозис нигриканс (AN)** – при рак на стомаха и други ГИ тумори;
- **Симптом на Leser-Trélat** – внезапна поява на множествени себорейни кератози;
- **Паранеопластичен пемфигус (PNP)** – тежко, мултисистемно автоимунно булозно заболяване;
- **Anti-laminin γ1 пемфигоид** – рядък, булозен вариант;
- **Акрокератозис паренеопластика (Bazex синдром)** – свързан с карциноми на горния респираторен тракт;
- **Синдром на Sweet** – остра фебрилна неутрофилна дерматоза, често при хематологични неоплазии;
- **Еритема gyratum repens** – характерна концентрична, люща се кожна лезия, при белодробен и друг рак;
- **Грануломатозен дерматит, лихеноидна дерматоза, дисеминирана повърхностна порокератоза, еруптивни меланозни макули** – редки, но описани форми.

3. Ревматологични паранеопластични синдроми

ПНС с ревматологични характеристики могат да имитират автоимунни заболявания:

- **Хипертрофична остеоартропатия (HOA)** – често при белодробен рак, характеризираща се с периостоза, артралгии и „барабанни пръсти“;
- **Дерматомиозит (DM)** – класически паранеопластичен миозит, особено при рак на яйчниците, гърдата и белия дроб;
- **Паранеопластичен полиартрит / ревматоиден фенотип** – може да наподобява серонегативен ревматоиден артрит.

4. Нефрологични паранеопластични синдроми

Често се наблюдават гломерулопатии като изява на туморна активност:

- **Мембранозна нефропатия** – най-често при солидни тумори (бял дроб, простата, стомах);
- **IgA нефропатия (болест на Berger)** – при стомашно-чревни и чернодробни неоплазии;
- **Минимално променящо се заболяване (MCD)** – асоциирано с лимфоми, особено Hodgkin;
- **Мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN)** – при хронични лимфопролиферативни заболявания.

5. Ендокринни паранеопластични синдроми

Ектопичната секреция на хормони или хормоноподобни вещества води до:

- **Хиперкалциемия на малигнената болест** – поради ПТХ-релейтед пептид (PTHrP);
- **Синдром на неадекватна секреция на АДХ (SIADH)** – често при дребноклетъчен рак на белия дроб;
- **Ектопична секреция на ACTH** – водеща до хиперкортицизъм и клиничен Cushing синдром;
- **Секреция на гастрин / гастриноми** – при ендокринни неоплазии на панкреаса;
- **Секреция на калцитонин** – най-често при медуларен карцином на щитовидната жлеза.

6. Хематологични паранеопластични синдроми

Хематологичните ПНС могат да включват както продукционни, така и коагулационни нарушения:

- **Продукция на G-CSF** – водеща до левкоцитоза;
- **Тромбоцитоза** – нерядко реактивна, но свързана с туморна секреция;
- **Придобит дефицит на фактор V инхибитор** – водещ до кървене;
- **Henoch–Schönlein пурпура (IgA васкулит)** – при солидни тумори и лимфоми;
- **Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ITP)** – при лимфопролиферативни заболявания;
- **Дисеминирана интраваскуларна коагулация (DIC)** – често срещана при напреднали тумори, особено панкреас и простата.

Клиничната презентация на паранеопластичните синдроми е **изключително разнообразна и често неспецифична**, което изисква:

- **висок клиничен индекс на подозрение**;
- **интердисциплинарен подход** при диагностика;
- **целенасочено търсене на подлежаща неоплазия**, особено при необясними мултисистемни симптоми;
- при потвърден ПНС – **лечение на основното злокачествено заболяване** води до ремисия на синдрома в много случаи.

Паранеопластични неврологични синдроми (PNS)

Паранеопластичните неврологични синдроми представляват редки, но потенциално инвалидизиращи имуномедиирани състояния, които възникват в контекста на злокачествени новообразувания. Те не са резултат от директна туморна инвазия, метастази или терапевтична токсичност, а от автоимунна реактивност към невронални структури, предизвикана от тумор-асоциирани антигени (TAA), споделяни между тумора и нервната тъкан.

Антителата, участващи в PNS, се делят на:

- **Антитела срещу вътреклетъчни антигени** – водещи до Т-клетъчно-медиирана цитотоксичност (напр. anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2);
- **Антитела срещу повърхностни невронални антигени** – предизвикващи антитяло-медиирана дисфункция (напр. anti-NMDA-R, anti-VGKC).

Диагнозата на PNS изисква изключване на инфекци-

озни, токсично-метаболитни, структурни и непаранеопластични автоимунни причини. Окончателната диагноза се основава на комбинация от клинична картина, антитяло-профил и доказан тумор.

Лимбичен енцефалит (PLE)

Клиника:

Характеризира се с подостро начало на кратковременна амнезия, промени в настроението (депресия, тревожност), безсъние и често генерализирани или фокални гърчове.

Онкологични асоциации:

- Дребноклетъчен рак на белия дроб;
- Герминативно-клетъчни тумори на тестиса;
- Рак на гърдата и тимом.

Антитела:

- Вътреклетъчни: anti-Hu, anti-Ma2, amphiphysin, anti-GAD;
- Повърхностни: anti-NMDA-R, VGKC-complex, GABA-B, AMPA.

Диагностика:

- ЯМР: хиперинтензитети в медиалните темпорални лобове (T2/FLAIR);
- ЕЕГ: фокални епилептиформни аномалии;
- ЦСЖ: лека плеоцитоза, протеиноррахия;
- Серология за специфични антитела.

Бързо прогресиращ церебеларен синдром (RPCS)

Клиника:

Подостро развиваща се тежка атаксия, дисартрия, нистагъм и диплопия. Синдромът води до тежка инвалидизация и лоша прогноза.

Онкологични асоциации:

- Рак на яйчниците, гърдата, стомаха, белия дроб и езофагуса.

Антитела:

- Най-често: anti-Yo (свързано с карциноми на гърда и яйчници);
- Други: anti-Hu, anti-Tr, anti-Ri.

Патогенеза:

CD8+ лимфоцити инфилтрират слоевете на Пуркиние клетките, причинявайки необратима клетъчна загуба, активиране на астроцитите на Bergmann и тежки остатъчни увреждания.

Терапия:

Ограничен отговор към имуносупресивни средства. Фокус върху ранно откриване и лечение на тумора.

Периферна невропатия и невронопатия

Клиника:
Включва сензорни, моторни и автономни прояви: дизестезия, парестезия, слабост, ортостатична хипотония. Най-често: подостра сензорна невронопатия.

Онкологични асоциации:

- Лимфоми, дребноклетъчен рак на белия дроб, езофагеален карцином.

Антитела:

- anti-Hu (често срещано);
- ганглиозидни антитела (anti-GD1a, GM1, GD1b) – особено при моторни форми.

Забележка:

Не всички случаи са серопозитивни. Невропатиите могат да бъдат резултат и от директна туморна токсичност или химиотерапия.

Опсоклонус-миоклонус синдром (OMS)

Клиника:

Характеризира се с хаотични, високочестотни очни движения (опсоклонус), миоклонус на крайниците, дизартрия и трупна атаксия. Психиатрични симптоми включват тревожност, раздразнителност и когнитивни нарушения.

Онкологични асоциации:

- При деца: невробластом;
- При възрастни: дребноклетъчен рак на белия дроб, рак на гърдата, простата, яйчници и рядко – рак на хранопровода.

Антитела:

Често **липсват** специфични онконеврални антитела, което затруднява диагнозата.

Диагностика:

- Образни изследвания: нормални или неспецифични;
- ЦСЖ: нормален или леко патологичен (плеоцитоза, ↑ протеин);

Добър отговор на **IVIG**, **кортикостероиди**, **ритуксимаб** в някои случаи.

Патогенеза:

Хипотетична дезинхибиция на фастигиалното ядро в малкия мозък или нарушена регулация на мозъчните стволови структури.

Оптичен невромиелитен спектърен синдром (NMOSD)

Клинична характеристика:

NMOSD е автоимунно демиелинизиращо заболяване на ЦНС, отличаващо се от множествената склероза чрез наличието на **AQP4-IgG** антитела. Проявява се с **зрителна загуба, миелит**, мозъчно-стволови симптоми (гадене, хълцане, парализи на черепно-мозъчни нерви) и пристъпно-ремитентен ход.

Онкологични асоциации:

- Рак на гърдата, белия дроб, тимуса, пикочния мехур, простатата.
- Докладвани случаи и при **рак на хранопровода**, с подобрение след радикално онкологично лечение.

Патогенеза:

Автоантитела срещу **аквапорин-4** (главен воден канал в ЦНС), водещи до комплемент-медиирана астроцитна увреда.

Некротизираща миелопатия (PNM)

Описание:

Изключително рядко състояние, характеризиращо се с **масивна некроза на гръбначния мозък** в отсъствие на възпаление. Води до **флацидна параплегия** и **загуба на сфинктерен контрол**.

Асоциирани неоплазии:

Карциноми на бял дроб, гърда, щитовидна жлеза, лимфом на Ходжкин.

- Докладван единичен случай с рак на хранопровода, **без NMO-IgG антитела**.
- Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

Клиника:

- Главоболие, **гърчове**, зрителни нарушения, **енцефалопатия**.
- Предилекция за **задни региони** на мозъка поради уязвимост към хипертония и нарушения в авторегулацията.

Онкологични връзки:

- Описан при **PTX-продуциращ рак на хранопровода**, както и други злокачествени заболявания с хиперкалциемия.
- PRES не е класически PNS, но е **важна диференциална диагноза** в онкологичен контекст.

Подходи към лечението на паранеопластични неврологични синдроми

1. Лечение на подлежащото злокачествено заболяване

- Най-ефективната интервенция при повечето PNS.
- Премахване на тумора → елиминиране на имунния стимул.
- Онкологичните терапии (химиотерапия, лъчетерапия) имат **вторичен имуносупресивен ефект**.

2. Имуносупресивна и имуномодулираща терапия

- **Кортикостероиди** (първа линия);
- **IVIG**, **плазмафереза** – при антитяло-медиирани синдроми (напр. anti-NMDA-R);
- **Ритуксимаб**, **циклофосфамид**, **микофенолат** – при тежки или резистентни случаи;
- **Циклоспорин**, **азатиоприн** – като стероид-спестяващи агенти.

3. Предизвикателства и рискове

- Липса на RCT доказателства – повечето данни идват от казуистика;
- **Токсичност при комбинирана терапия** – риск от имуносупресия, инфекции, усилване на странични ефекти;
- Теоретичен риск от **нарушаване на анти-туморния имунен контрол**.

Паранеопластичните неврологични синдроми са **редки**, но **диагностично предизвикателни** и често се представят преди установяването на подлежащата неоплазия. Своевременното им разпознаване и насочване към онкологично търсене може да бъде **жизненоважно**. Независимо от имунния профил, **ранната диагностика и лечение на основния тумор** остава водещата терапевтична стратегия. Повечето PNS, особено с вътреклетъчни антигени, **реагират слабо на имуносупресия**, докато при антитела към клетъчната повърхност се наблюдава **по-добър отговор**.

Паранеопластични дерматологични синдроми

Паранеопластичните дерматологични синдроми представляват **вторични кожни прояви**, които възникват във връзка със злокачествени заболявания, но **не са резултат от директно инфилтриране или метастази** в кожата. Те често **предхождат диагностицирането** на рака или **рефлектират рецидив/прогресия**, и могат да бъдат **полезни маркери** за активност на заболяването.

Диагностични насоки – Критерии на Маклийн (116):

1. Хронологична асоциация между кожното състояние и рака.
2. Успоредна еволюция на дерматозата с онкологичния процес.
3. Подобрение на кожните прояви след лечение на рака.
4. Рецидив на дерматозата при прогресия или рецидив на рака.

1. Паранеопластична акрокератоза (Синдром на Bazex)

- **Характеристика:** Псориазиформен обрив, често симетричен, засягащ нос, уши, пръсти, с ониходистрофия.
- **Хистология:** Неспецифична – хиперкератоза, паракератоза, акантоза, смесени клетъчни инфилтрати.
- **Асоциирани неоплазии:** Най-често **SCC на горни дихателни и храносмилателни пътища**, включително **рак на хранопровода**.
- Клинично значение:
  - Обикновено **предхожда диагнозата на тумора**.
  - **Резистентен на локална терапия**, но **се подобрява при успешно онкологично лечение**.
  - **Рецидив** на кожните лезии = **индикатор за прогресия** или **метастази**.

2. Acanthosis nigricans (AH)

- **Характеристика:** Хиперпигментирани, кадифени плаки по шия, аксили, перинеум; при паранеопластичния AH – по-широко разпространение и внезапна поява.
- **Епидемиология:** ~20% от случаите са паранеопластични.
- **Патогенеза:** Възможна роля на **туморна секреция на растежни фактори (напр. TGF-α, EGF)**; не е потвърдено при всички карциноми (напр. Matono et al. не откриват EGF/TNF-α в SCC на хранопровода).
- **Асоциирани злокачествени заболявания: Гастроинтестинални карциноми**, вкл. **карцином на хранопровода**.
- **Клинично значение:**
  - Възможно **първоначално проявление** на онкологичния процес.
  - Обичайно **изчезва след успешно лечение на тумора**.
  - **Липса на връзка с метаболитни нарушения**, което отличава паранеопластичния AH от метаболитния му аналог.

Паранеопластичните дерматологични синдроми са **важен диагностичен и прогностичен инструмент** при скрити или рецидивиращи злокачествени заболявания. В контекста на **рак на хранопровода**, най-честите дерматологични асоциации включват:

- **Синдром на Bazex** – индикатор за локално напреднал SCC, често предшества клиничната диагноза.
- **Паранеопластичен AH** – внезапно възникваща кожна пигментация без метаболитни признаци, свързана с абдоминални неоплазии.

Лечението е **насочено предимно към основния тумор**, като дерматологичните симптоми често служат за **проследяване на терапевтичния отговор или рецидив**.

3. Симптом на Leser-Trélat

- **Описание:** Бърза поява на множество себорейни кератози (SK), често с вид на „дъждовни капки".
- **Локализация:** Крайници, лице, врат.
- **Хистология:** Най-чест е **акантозният подтип** – пролиферация на кератиноцити.
- **Асоциирани тумори:** Най-често **аденокарциноми на ГИ тракт**, вкл. **карцином на хранопровода**.
- **Клинична динамика:** В ~50% от случаите SK **регресират след лечение** на злокачественото заболяване.
- **Механизъм:** Неизяснен; вероятно туморна секреция на растежни фактори.

4. Подостър кожен лупус еритематозус (SCLE)

- **Описание:** Папулосквамозен или ануларен обрив, често по **фотоекспонирани зони**.
- **Автоантитела:** Обикновено **anti-Ro/SSA**.
- **Хистопатология:** Хиперкератоза, запушване на фоликулите, повърхностни лимфоцитни инфилтрати.
- **Диференциална диагноза:** Дискоиден лупус.
- **Асоциирани тумори:** Рядко срещан паранеопластичен вариант, но **описан при рак на хранопровода**.

5. Паранеопластичен пемфигус (PNP)

- **Описание:** Тежък булозен синдром – **улцерации по лигавицата** и полиморфни кожни лезии.
- **Асоциирани тумори:** Най-често **лимфопролиферативни заболявания**, но **докладвани случаи при солидни тумори**, вкл. **езофагеален карцином**.
- **Патогенеза:** Автоантитела срещу **десмоплакин** и други адхезионни молекули.
- **Прогноза: Лоша**, с висока смъртност.
- **Лечение:** Включва **лечение на основното злокачествено заболяване**, **високи дози стероиди**, **ритуксимаб**, **IVIG**, **имуносупресори** – с **вариращ успех**.

6. Други паранеопластични дерматологични синдроми

(докладвани във връзка с рак на хранопровода)

Синдром	Описание / Клинични белези
Anti-laminin γ1 пемфигоид	Автоимунна булозна дерматоза, насочена срещу ламинин γ1.
Синдром на Sweet	Остро начало на болезнени еритемни плаки с неутрофилен инфилтрат.
Дисеминирана повърхностна порокератоза	Хиперкератотични лезии с порокератотични рогови слоеве.
Грануломатозен дерматит	Възловидни инфилтрати с грануломатозна морфология.
Erythema gyratum repens	Отличава се с концентрични еритемни пръстени с „дървесен“ вид.
Лихеноидна дерматоза	Lichen planus-подобни лезии, автоимунна основа.
Еруптивни меланотични петна	Макулозни хиперпигментации, **имитиращи синдром на Peutz-Jeghers**.

Паранеопластичните дерматологични синдроми, свързани с **рак на хранопровода**, могат да бъдат **първи индикатор за подлежащо злокачествено заболяване**. Те често:

- Предшестват диагнозата на тумора.
- Служат като **кожни биомаркери** за рецидив или метастази.
- Се **подобряват след онкологично лечение**, което потвърждава паранеопластичния им характер.

Най-чести асоциации с езофагеален рак:

- Синдром на Bazex
- Acanthosis nigricans
- Симптом на Leser-Trélat
- Паранеопластичен пемфигус

Паранеопластични ревматологични синдроми

Паранеопластичните ревматологични синдроми представляват автоимунни или възпалителни състояния, които се проявяват като следствие от неопластични процеси, без директна инвазия или метастази. Макар и редки, те могат да бъдат **първоначален индикатор за скрит злокачествен процес**.

1. Хипертрофична остеоартропатия (HOA / HPOA)

- **Клинични белези:**
  - **Барабанни нокти**, **периостит**, **артралгии**, **синовиални изливи**
  - Болка в дългите кости, зачервяване, ограничена подвижност
- **Патофизиология:**
  - Свързана с **секреция на растежни фактори**: простагландини, VEGF, фибробластен растежен фактор
  - Теории за участие на **мегакариоцити, невроендокринни фактори и хормонална дисрегулация**
- **Асоциирани тумори:**
  - Най-често – **белодробен карцином**, но **докладвани 20 случая с рак на хранопровода**
- **Диагноза:**
  - Клинична картина + рентгенови промени (периостална реакция)
- Лечение:
  - **Хирургична резекция на тумора** → често пълно обратно развитие на симптомите
  - **Бифосфонати**, **октреотид** – поради анти-VEGF ефект
  - **НСПВС**, **опиоиди** – със симптоматичен, но често променлив ефект

2. Дерматомиозит (DM)

- Клинични белези:
  - **Проксимална мускулна слабост**, мускулна болезненост
  - **Хелиотропен обрив**, **Gottron папули**, **пойкилодерматоза** на фотоекспонирани участъци
- Асоциирани тумори:
  - Често се асоциира с **стомашно-чревни злока-**

чествени заболявания, особено при **мъже с рак на хранопровода**

- **Диагностика:**
  - Използват се **EULAR/ACR критерии** (мускулни ензими, биопсия, автоантитела)
  - **CK и LDH** – повишени при активна миопатия; CK служи за проследяване на ефекта от лечението
- **Автоантитела:**
  - Обичайно: **Anti-Jo-1**, **Mi-2**, **TIF-1γ**, **NXP-2**
  - В паранеопластичните форми – **в ~2/3 от случаите антителата липсват**
- **Лечение:**
  - **Високи дози кортикостероиди** (първа линия)
  - **IVIG** – в резистентни случаи или при противопоказания за имуносупресия
  - Лечение на основния тумор е от ключово значение за контрол на симптомите

Обобщение

Синдром	Характеристика	Честота при рак на хранопровода	Основно лечение
HOA (HPOA)	Периостит, барабанни нокти, артралгии	Често (докладвани ≥20 случая)	Онкохирургия, бифосфонати
Дерматомиозит	Проксимална слабост, характерен обрив	Рядко, но описан при мъже с езофагеален карцином	Стероиди, IVIG, лечение на тумора

Паранеопластичните ревматологични синдроми, макар и **редки**, могат да служат като **важни ранни клинични сигнали** за рак, включително на хранопровода. Установяването на връзката между ревматологичната симптоматика и тумора е **ключово за ранната диагностика и оптималния терапевтичен подход**.

Литература:

1. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:582-97.

2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. Lancet 2013;381:400-12.

3. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17048.

4. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Surg Today 2020;50:12-20.

5. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer. Lancet 2017;390:2383-96.

6. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010;85:838-54.

7. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol 2014;5:197-223.

8. Hagler KT, Lynch JW Jr. Paraneoplastic manifestations of lymphoma. Clin Lymphoma 2004;5:29-36.

9. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002;4:163-70.

10. Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. Exp Hematol Oncol 2015;5:29.

11. Hong MK, Kong J, Namdarian B, et al. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer. Nat Rev Urol 2010;7:681-92.

12. Viau M, Renaud MC, Grégoire J, et al. Paraneoplastic syndromes associated with gynecological cancers: A systematic review. Gynecol Oncol 2017;146:661-71.

13. Gritzman MC, Fritz VU, Perkins S, et al. Motor neuron disease associated with carcinoma. A report of 2 cases. S Afr Med J 1983;63:288-91.

14. Shirafuji T, Kanda F, Sekiguchi K, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis with esophageal small cell carcinoma. Intern Med 2012;51:2423-7.

15. Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, et al. GABAB-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. J Neuroimmunol 2013;259:88-91.

16. Mc Cormack O, Cooney JM, Doherty CP, et al.Paraneoplastic limbic encephalitis from esophagogastric

squamous cell carcinoma successfully managed by radical gastrectomy. Surgery 2013;154:638-40.

17. Menezes RB, de Lucena AF, Maia FM, et al. Limbic encephalitis as the presenting symptom of oesophageal adenocarcinoma: another cancer to search? BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2012008201.

18. Cox PM, Vazir MH, Petty RK, et al. Cerebellar cortical degeneration in association with small-cell carcinoma of the oesophagus. Neuropathol Appl Neurobiol 1989;15:175-83.

19. Sutton IJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, et al. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. Ann Neurol 2001;49:253-7.

20. Xia K, Saltzman JR, Carr-Locke DL. Anti-Yo antibodymediated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with esophageal adenocarcinoma. MedGenMed 2003;5:18.

21. Debes JD, Lagarde SM, Hulsenboom E, et al. Anti-Yoassociated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with enocarcinoma of the gastroesophageal junction. Dig Surg 2007;24:395-7.

22. Khealani BA, Qureshi R, Wasay M. Motor neuronopathy associated with adenocarcinoma of esophagus. J Pak Med Assoc 2004;54:165-6.

23. Shimoda T, Koizumi W, Tanabe S, et al. Smallcell carcinoma of the esophagus associated with a Page 20 of 29 Annals of Esophagus, 2023

24. Zilli T, Allal AS. Guillain-Barré syndrome as an atypical manifestation of an esophageal carcinoma. Neurol Sci 2011;32:151-3.

25. Mostoufizadeh S, Souri M, de Seze J. A case of paraneoplastic demyelinating motor polyneuropathy. Case Rep Neurol 2012;4:71-6.

26. Rossor AM, Perry F, Botha A, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome due to squamous cell carcinoma of the oesophagus. BMJ Case Rep 2014;2014:bcr2013202849.

27. Hammami MB, Aboushaar R, Azhar M, et al. 1716 Esophageal Squamous Cell Carcinoma-Associated Dancing Eye Syndrome in an Adult: Negative Paraneoplastic Antibodies Screen and Rapid Response to Intravenous Immunoglobulin and Methylprednisolone. American Journal of Gastroenterology 2019;114:S960-1.

28. Kon T, Ueno T, Suzuki C, et al. Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder associated with esophageal cancer. J Neuroimmunol 2017;309:38-40.

29. Wiener DC, Kaplan TB, Bravo-Iñiguez CE, et al.Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder as Presentation of Esophageal Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2018;105:e133-5.

30. Urai Y, Matsumoto K, Shimamura M, et al. Paraneoplastic necrotizing myelopathy in a patient with advanced esophageal cancer: An autopsied case report. J Neurol Sci 2009;280:113-7.

31. Nakajima N, Ueda M, Nagayama H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hypercalcemia associated with parathyroid hormone-related peptide:a case report and review of the literature. Intern Med 2013;52:2465-8.

32. Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, et al. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2011;4:237-48.

33. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-40.

34. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1014.

35. de Beukelaar JW, Sillevis Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist 2006;11:292-305.

36. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007;2:22.

37. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003;349:1543-54.

38. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, et al.Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:1756286420985323.

39. Giometto B, Taraloto B, Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. Brain Pathol 1999;9:261-73.

40. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000;123:1481-94.

41. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur J Neurol 2018;25:1011-6.

42. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15:391-404.

43. Pearce JM. Paraneoplastic limbic encephalitis. Eur Neurol 2005;53:106-8.

44. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical,magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. Mayo Clin Proc 2003;78:1363-8.

45. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies - a review. Ann Clin Transl Neurol 2016;3:655-63.

46. Hasadsri L, Lee J, Wang BH, et al. Anti-yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with large cell cancer of the lung. Case Rep Neurol Med 2013;2013:725936.

47. Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. Curr Opin Immunol 2004;16:616-22.

48. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al.Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients.Neurology 1992;42:1931-7.

49. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:535-48.

*50. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy:wide-ranging clinicopathological manifestations. Curr Opin Neurol 2011;24:504-10.***Annals of Esophagus, 2023 Page 21 of 29**

51. Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. Curr Opin Neurol 2017;30:513-20.52. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol 2005;18:598-603.

53. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Antineuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2003;53:580-7.

54. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001;124:437-43.

55. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. Arch Neurol 2012;69:1598-607.

56. Wirtz PW, Sillevis Smitt PA, Hoff JI, et al. Anti-Ri antibody positive opsoclonus-myoclonus in a male patient with breast carcinoma. J Neurol 2002;249:1710-2.

57. Kurihara K, Fukuhara K, Yanamoto S, et al. A Case of Paraneoplastic Opsoclonus and Ataxia Appeared at Progression of Prostate Cancer. Brain Nerve 2021;73:179-82.

58. Stewart KT, Lee JS, Stuart G. Paraneoplastic opsoclonusmyoclonus syndrome as a presentation of high grade serous ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep 2019;30:100511.

59. Jongen JL, Moll WJ, Sillevis Smitt PA, et al. Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus-ataxia in ovarian duct cancer. J Neurol 1998;245:691-2.

60. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. Medicine (Baltimore) 1988;67:100-9.

61. Wong A. An update on opsoclonus. Curr Opin Neurol 2007;20:25-31.

62. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85:177-89.

63. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. Arch Neurol 2008;65:629-32.

64. Cai G, He D, Chu L, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: three new cases and a review of the literature. Int J Neurosci 2016;126:660-8.

65. Ontaneda D, Fox RJ. Is neuromyelitis optica with advanced age of onset a paraneoplastic disorder? Int J Neurosci 2014;124:509-11.

66. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Pittock SJ, et al. NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica. Dis Markers 2006;22:197-206.

67. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007;6:805-15.

68. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica:clinical features, immunopathogenesis and treatment. Clin Exp Immunol 2014;176:149-64.

69. Cree BA. Acute inflammatory myelopathies. Handb Clin Neurol 2014;122:613-67.70. Hughes M, Ahern V, Kefford R, et al. Paraneoplastic myelopathy at diagnosis in a patient with pathologic stage 1A Hodgkin disease. Cancer 1992;70:1598-600.

71. Ojeda VJ. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. A clinicopathologic study of two cases and literature review. Cancer 1984;53:1115-23.

72. Mancall EL, Rosales RK. Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. Brain 1964;87:639-56.

73. Katz JD, Ropper AH. Progressive necrotic myelopathy:clinical course in 9 patients. Arch Neurol 2000;57:355-61.

74. Okai AF, Muppidi S, Bagla R, et al. Progressive necrotizing myelopathy: part of the spectrum of neuromyelitis optica? Neurol Res 2006;28:354-9.

75. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 2010;85:427-32.

76. Chen TH, Huang CC, Chang YY, et al. Vasoconstriction as the etiology of hypercalcemia-induced seizures.Epilepsia 2004;45:551-4.

77. Kawano H, Suga T, Terasaki T, et al. Posterior encephalopathy syndrome in two patients after cancer surgery with transfusion. Rinsho Shinkeigaku 2004;44:427-31.

78. Patejdl R, Borchert K, Pagumbke H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): an unusual primary manifestation of a diffuse large B-cell lymphoma. Clin Neurol Neurosurg 2011;113:819-21.

79. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, et al. Treatment for paraneoplastic neuropathies. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD007625.

80. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. J Neurol Neurosurg Psychiatry

2000;68:479-82.

81. Sadeghian H, Vernino S. Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. Ther Adv Neurol Disord 2010;3:43-52.

82. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol 2006;253:16-20.

83. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008;15:893-908.

84. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, et al.Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. Neuro Oncol 2004;6:55-62.

85. Rosenfeld MR, Dalmau J. Current therapies for neuromuscular manifestations of paraneoplastic syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6:77-84.

86. Graus F, Dalmou J, Reñé R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. J Clin Oncol 1997;15:2866-72.

87. Grimwood RE, Lekan C. Acrokeratosis paraneoplastica with esophageal squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:685-6.

88. Douglas WS, Bilsland DJ, Howatson R. Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex--a case in the UK. Clin Exp Dermatol 1991;16:297-9.

89. Viteri A, Muñoz A, Barcelò R. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) preceeding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus. J Am Acad Dermatol 2005;52:711-2.

90. Cabanillas M, Pérez-Pérez L, Sánchez-Aguilar D, et al. Acrokeratosis paraneoplastica with bullous lesions associated with esophageal squamous cell carcinoma. Actas Dermosifiliogr 2006;97:196-9.

91. Poligone B, Christensen SR, Lazova R, et al. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Lancet 2007;369:530. 92. Louvel G, Vauléon E, Boucher E, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome) associated with metastatic squamous cell esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:5128-9.

93. Medenica L, Gajić-Veljić M, Skiljević D, et al. Acrokeratosis paraneoplastica Bazex syndrome associated with esophageal quamocellular carcinoma. Vojnosanit Pregl 2008;65:485-7.

94. Rodrigues IA Jr, Gresta LT, Cruz RC, et al. Bazex syndrome. An Bras Dermatol 2013;88:209-11. 95. Matono S, Fujita H, Tanaka T, et al. Malignant acanthosis nigricans with esophageal cancer. Esophagus 2008;6:127-31.

96. Amjad M, Arfan-ul-Bari, Shah AA. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue. J Coll Physicians Surg Pak 2010;20:127-9.

97. Varghese SA, Sobhanakumari K, Issac CM, et al. A myriad of paraneoplastic dermatoses. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:626.

98. Sarbia M, Ringelhan M, Siveke J, et al. Paraneoplastic acanthosis nigricans of the esophagus: a case report. Z Gastroenterol 2012;50:680-3.

99. Chiba T, Shitomi T, Nakano O, et al. The sign of Leser-Trelat associated with esophageal carcinoma. Am J Gastroenterol 996;91:802-4.

100. Wieland CN, Kumar N. Sign of Leser-Trélat. Int J Dermatol 2008;47:643-4. 101. Gaduputi V, Chandrala C, Tariq H, et al. Sign of lesertrélat associated with esophageal squamous cell cancer. Case Rep Oncol Med 2014;2014:825929.

102. Jasim ZF, Walsh MY, Armstrong DK. Subacute lupus erythematosus-like rash associated with oesophageal adenocarcinoma in situ. Clin Exp Dermatol 2007;32:443-5.

103. Koritala T, Tworek J, Schapiro B, et al. Paraneoplastic cutaneous lupus secondary to esophageal squamous cell carcinoma. J Gastrointest Oncol 2015;6:E61-5.

104. Xie F, Frewen J, Divekar P. Three cases of subacute cutaneous lupus erythematosus associated with malignancy:a late paraneoplastic phenomenon. Clin Exp Dermatol 2020;45:607-8.

105. Arranz D, Corral M, Prats I, et al. Herpetiform pemphigus associated with esophageal carcinoma. Actas Dermosifiliogr 2005;96:119-21.

106. Cho JH, Kim NJ, Ko SM, et al. A case report of paraneoplastic pemphigus associated with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res Treat 2013;45:70-3.

107. Jayachandran S, Preethi M. Multidisciplinary Clinical Management of Paraneoplastic Pemphigus – A Case Report. J Clin of Diagn Res 2017;11:ZD01-3.

108. Eng A, Armin A, Massa M, et al. Peutz-Jegherslike melanotic macules associated with esophageal adenocarcinoma. Am J Dermatopathol 1991;13:152-7.

109. Busam KJ, Sachs DL, Coit DG, et al. Eruptive melanotic macules and papules associated with adenocarcinoma. J Cutan Pathol 2003;30:463-9.

110. Goetze S, Dumke AK, Zillikens D, et al. Anti-p200/ laminin γ1 pemphigoid associated with metastatic oesophageal cancer. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:e219-21.

111. Sobol UA, Sherman KL, Smith J, et al. Sweet's syndrome with neurologic manifestations in a patient with esophageal adenocarcinoma: case report and review of the literature.Int J Dermatol 2009;48:1062-5.

112. Lee WJ, Kim CH, Park GH, et al. Disseminated

superficial porokeratosis in a patient with esophageal cancer. J Dermatol 2010;37:747-8.

113. Moyano Almagro B, López Navarro N, Contreras Steyls M, et al. Interstitial granulomatous dermatitis and arthritis revealing oesophageal carcinoma. Clin Exp Dermatol 2013;38:501-3.

114. Matta A. A Rare Case of Erythema Gyratum Repens Associated With Esophageal Carcinoma. Cureus 2020;12:e9971.

115. Kato S, Takahara M, Shono A, et al. Generalized lichenoid dermatosis as a tumor-associated dermadrome in a patient

with inoperable esophageal cancer. Eur J Dermatol 2011;21:601-2.

116. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Arch Dermatol 1986;122:765-7.

117. Martin RW 3rd, Cornitius TG, Naylor MF, et al. Bazex's syndrome in a woman with pulmonary adenocarcinoma. Arch Dermatol 1989;125:847-8.

118. Richard M, Giroux JM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). J Am Acad Dermatol 1987;16:178-83.

119. Wishart JM. Bazex paraneoplastic acrokeratosis: a case report and response to Tigason. Br J Dermatol 1986;115:595-9.

120. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med 1976;294:739-45.

121. Rodríguez Páez LR, Yurgaky SJ, Otero Regino W, et al. A Review of Paraneoplastic Syndromes in Gastrointestinal Tumors. Rev Colomb Gastroenterol 2017;32:230-44.

122. Yeh JS, Munn SE, Plunkett TA, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. J Am Acad Dermatol 2000;42:357-62.

123. Lever WF, Schaumburg-Lever G, Gottlieb B.Histopathology of the Skin. Sixth Edition. Plastic and Reconstructive Surgery 1984;73:321.

124. Koyama S, Ikeda K, Sato M, et al. Transforming growth factor-alpha (TGF alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. J Gastroenterol 1997;32:71-7.

125. Rigel DS, Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. J Dermatol Surg Oncol 1980;6:923-7.

126. Anderson SH, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. Br J Dermatol 1999;141:714-6.

127. Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trélat. Clin Dermatol 1993;11:141-8.

128. Bernett CN, Schmieder GJ. Leser Trelat Sign. In:StatPearls. Treasure Island, FL, USA: StatPearls Publishing, 2021.

129. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:664-77.

130. Black DR, Hornung CA, Schneider PD, et al. Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2002;138:1175-8.

131. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. Oral Oncol 2004;40:553-62.

132. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. Arch Dermatol 1993;129:883-6.

133. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. Dermatol Ther 2010;23:662-75.

134. Barnadas M, Roe E, Brunet S, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:69-74.

135. Schadlow MB, Anhalt GJ, Sinha AA. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. J Drugs Dermatol 2003;2:564-7.

136. Ullal SR. Hypertrophic osteoarthropathy and leiomyoma of the esophagus. Am J Surg 1972;123:356-8.137. Carroll KB, Doyle L. A common factor in hypertrophic osteoarthropathy. Thorax 1974;29:262-4.

138. Barber PV, Lechler R. Hypertrophic osteoarthropathy: two unusual causes. Postgrad Med J 1983;59:254-5.

139. Polkey MI, Cook GR, Thomson AD, et al. Clubbing associated with oesophageal adenocarcinoma. Postgrad Med J 1991;67:1015-7.

140. Morita M, Sakaguchi Y, Kuma S, et al. Hypertrophic osteoarthropathy associated with esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2003;76:1744

141. Wechalekar MD, Kennedy NA, Ahern M, et al. Esophageal adenocarcinoma and hypertrophic osteoarthropathy with improvement following resection of esophageal cancer. J Clin Rheumatol 2011;17:323-4.

142. Murosaki T, Mori K, Nagashima T, et al. Hypertrophic osteoarthropathy associated with esophageal cancer. Intern Med 2015;54:357-8.

143. Saif MW, Vethody C. Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumor of the Esophagus with Hypertrophic Osteoarthropathy and Brain Metastasis: A Success Story. Cureus 2016;8:e646.

144. Karp SJ. Acute dermatomyositis associated with squamous carcinoma of the oesophagus. J R Soc Med 1985;78:770-1.

145. Tanabe S, Mitomi H, Sada M, et al. Parathyroid hormonerelated protein production by adenocarcinoma in Barrett's esophagus patient with dermatomyositis. Dig Dis Sci 2001;46:1584-8.

146. Iftikhar I, Abdelmannan D, Daw HA. Dermatomyositis

and esophageal cancer. South Med J 2006;99:777-9.

147. Kikuchi K, Seto Y, Matsubara T, et al. Amyopathic dermatomyositis associated with esophageal cancer. Int J Dermatol 2008;47:310-1.

148. Harrison BA, Heck SI, Hood AF. A fatal case of dermatomyositis with underlying metastatic esophageal adenocarcinoma. Cutis 2008;81:26-8.

149. Terada T. Signet-ring cell carcinoma of the esophagus in dermatomyositis: a case report with immunohistochemical study. J Gastrointest Cancer 2013;44:489-90.

150. Laidler NK. Dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon in oesophageal cancer. BMJ Case Rep 2018;11:e227387.

151. Subhash S, Nair SP, Samad KA, et al. Paraneoplastic Dermatomyositis in Association with Poorly Differentiated Esophageal Carcinoma - A Rare Association and a Brief Review of Literature. Indian J Dermatol 2020;65:80-1.

Други паранеопластични ревматологични синдроми

Други ревматологични синдроми, включват случай на β-хидрокси β-метилглутарил-КоА редуктаза (HMGCR) миопатия, свързана с антитела (152). Уметсу и др. (153) съобщават за случай на рак на хранопровода във връзка със синдром подобен на полимиалгична ревматологична клиника с радиологични характеристики , наблюдавани на ПЕТ-КТ.

Паранеопластични нефрологични синдроми

Гломерулопатии

Гломерулопатиите са група заболявания, при които основната увреда е локализирана в **гломерула на бъбрека**, водеща до **протеинурия**, **хематурия**, **нефротичен или нефритен синдром**. При злокачествени заболявания най-често се съобщават при **лимфом на Ходжкин**, **белодробен**, **стомашен** и **езофагеален карцином**【185】.

Bacchetta и сътр. (186) дефинират четири основни **критерия за диагностициране на паранеопластична гломерулопатия**:

- Времева връзка между гломерулното увреждане и диагностицираното злокачествено заболяване;
- Подобрение на нефропатията след ефективно антитуморно лечение;
- Влошаване на нефропатията при рецидив на злокачественото заболяване;
- Липса на друга вероятна етиология.

Мембранозна нефропатия (MN)

MN е **най-честата гломерулна болест**, свързана със злокачествени заболявания【178】. Разпространението на неоплазия при пациенти с MN варира от **1,4 до 13%** в различни серии【178,187,188】.

- **Хистологични характеристики:**
  - Удебеляване на гломерулната базална мембрана;
  - Субепителни отлагания на **имунни комплекси**【189】.
- При **паранеопластична MN**:
  - По-висока инфилтрация от **възпалителни клетки**;
  - Доказано **гломерулно отлагане на антигени**: CEA, PSA, меланомни антигени【190–192】.
- При рак на хранопровода:
  - Докладвани два случая с **високи серумни нива на SCC антиген**, корелиращи с протеинурията【180,181】.

IgA нефропатия (болест на Бергер)

- Хистологично: **отлагане на IgA** в **мезангиалната област** на гломерула;
- По-често доброкачествено протичане при млади пациенти, но **при възрастни е алармен белег** за подлежаща злокачественост【193】;
- Манифестации: **хематурия (макро/микро)**, **протеинурия**, понякога **нефротичен синдром** или **остър бъбречен синдром**【194】.

Патофизиологията предполага, че **инвазията на тумора в стомашно-чревната лигавица** предизвиква освобождаване на IgA и възпалителни медиатори (цитокини, ROS), водещи до увреждане на гломерула.

- Докладвани са **два случая на IgA нефропатия, свързани с езофагеален карцином**:
  - Lam и сътр. – 70-годишен мъж с уринарни симптоми, последван от диагноза езофагеален SCC след 22 месеца【172】;
  - Аутопсия на 74-годишна жена с метастатичен SCC – постмортално установена IgA нефропатия【171】.

Болест на минималната промяна (MCD)

MCD е форма на **нефротичен синдром**, характеризираща се с **нормална светлинна микроскопия**, но **подоцитна увреда** видима с електронна микроскопия.

- Възрастни: до **15% от идиопатичните нефротични синдроми**,

- по-често при мъже【195】;
- **Патогенеза**: Дисрегулация на **Т-клетки**, водеща до освобождаване на увреждащи фактори върху подоцити【196】;
- **Лечение**: **Кортикостероиди** – основна терапия.
- Докладвани **три случая на MCD** при пациенти с рак на хранопровода【173–175】:
  - **Gallego и сътр.** описват 64-годишен мъж с **дисфагия**, **загуба на тегло**, **генерализиран оток** и **тежка протеинурия**, последван от диагноза **метастатичен езофагеален карцином**

Мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN)

Мембранопролиферативният гломерулонефрит (MPGN), известен още като **мезангиокапиларен гломерулонефрит**, е **прогресивна гломерулопатия**, която се характеризира **хистологично** чрез следните основни находки:

- **Мезангиална хиперцелуларност**
- **Ендокапилярна пролиферация**
- **Удебеляване на капилярната стена**, водещо до разделяне на базалната мембрана ("double contour" или "tram-track" вид)【197】.

Клинична картина

MPGN може да се прояви по разнообразен начин:

- **Асимптоматично**: микроскопична хематурия и/или протеинурия;
- **Симптоматично**: остър нефритичен синдром или нефротичен синдром;
- **Бързо прогресираща форма**: с тежко бъбречно увреждане и системни прояви【197】.

Паранеопластична форма на MPGN

Макар че **най-често** MPGN се среща във връзка с **хематологични злокачествени заболявания**, в литературата има описани **случаи на паранеопластичен MPGN, асоциирани със солидни тумори**, включително:

- **Дребноклетъчен рак на белия дроб**【198】
- **Рак на стомаха**【199】
- **Колоректален карцином**【200】
- **Преходноклетъчен карцином на пикочния мехур**【201】
- **Бъбречноклетъчен карцином**【202】
- **Рак на простатата**【203】
- **Рак на хранопровода**【182,183】

Патогенеза

Механизмът на възникване на паранеопластичния MPGN **не е напълно изяснен**, но най-разпространената хипотеза предполага:

Образуване и отлагане на циркулиращи имунни комплекси, съставени от туморни антигени и антитела, които индуцират **възпалителна реакция** в гломерулите.

Този процес е **израз на неефективен имунен отговор на гостоприемника** към злокачествените клетки, водещ до вторично бъбречно увреждане【202】.

Лечение и прогноза

- **Лечението на основното злокачествено заболяване** е основният подход, който в редица случаи води до **клинично и лабораторно подобрение на бъбречната функция**【201,202】;
- При **липса на възможност за дефинитивна онкологична терапия**, има съобщения за **отговор към кортикостероиди**, макар и с **променлива ефективност**【200,203】;
- **Дългосрочната прогноза** зависи предимно от **контрола над основното онкологично заболяване** и **тежестта на бъбречното увреждане** към момента на диагнозата.

Случаи на MPGN при рак на хранопровода

Има **два документирани случая** на MPGN във връзка с **езофагеален карцином**:

1. **Walker и сътр. (182)** – 74-годишна жена, развила **двустранен оток на долните крайници** и **значителна протеинурия** само **7 седмици след езофагектомия** по повод **средно разположен сквамозноклетъчен карцином (SCC)** на хранопровода.
   - Бъбречната биопсия потвърждава **MPGN**.
   - Пациентката демонстрира типична **постоперативна паранеопластична нефропатия**.
2. Вторият случай【183】е подобен по клиничен курс и също потвърждава **връзката между гломерулното увреждане и злокачествения процес** на езофагеалния тумор.

MPGN е рядко, но **възможно сериозно нефрологично усложнение**, което може да се разглежда като паранеопластично проявление при пациенти с **рак на хранопровода**. В случаи на **необяснима протеинурия, хематурия или нефритен синдром** при пациенти с активна или наскоро лекувана онкологична болест, винаги трябва да се обмисли **паранеопластична етиология**.

Установяването на такава връзка е от **диагностично и прогностично значение**, тъй като **ефективното лечение на тумора** може да доведе до **ремисия на нефрологичната симптоматика**, докато **имуномодулиращата терапия** има **ограничен и често временен ефект**, когато не се третира основната причина.

Паранеопластични ендокринни синдроми

Паранеопластичните ендокринни синдроми представляват група нарушения, възникващи в резултат на **секреция от тумора на хормонално активни вещества**, водеща до **абнормна ендокринна или метаболитна функция**, която е **независима от нормалните механизми на хормонална регулация и обратна връзка**. Такива синдроми могат да предшестват, съпътстват или да бъдат първа изява на злокачествено заболяване.

Диагностични критерии

Според **Димитриадис и сътр. (218)**, диагностиката на паранеопластични ендокринни синдроми трябва да включва:

1. **Времева и клинична асоциация** с диагностицирано злокачествено заболяване;
2. **Подобрение или регресия на симптомите** след онкологично лечение;
3. **Наличие на съответния хормон (или неговата иРНК)**, открит в туморната тъкан чрез имунохистохимия или молекулярни техники;
4. **Изключване на други причини** за хормоналния дисбаланс.

Доклади за паранеопластични ендокринни синдроми при рак на хранопровода са **редки**, като **най-честите** включват:

- **Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)**;
- **Хуморална хиперкалциемия на злокачествено заболяване (ННМ)**.

Паранеопластични ендокринни синдроми при рак на белия дроб (контекстуално значими)

Злокачествените заболявания на белия дроб, особено **дребноклетъчният рак**, са класически пример за злокачествени тумори със склонност към **ектопична хормонална продукция**. Най-често срещаните синдроми включват:

- **ННМ** (най-често с плоскоклетъчен рак);
- **SIADH** (най-често с дребноклетъчен рак);
- **Синдром на Кушинг**;
- **Хипогликемия** (от инсулиноподобни фактори);
- **Акромегалия**;
- **Карциноиден синдром**;
- **Гинекомастия**;
- **Хипертиреоидизъм**.

Хуморална хиперкалцемия на злокачествено заболяване (ННМ)

ННМ представлява най-често срещания паранеопластичен синдром, асоцииран с **плоскоклетъчен карцином на белия дроб** и **високотуморна маса**. Основни механизми:

1. **Секреция на паратироиден хормон-свързан протеин (PTHrP)** – основен механизъм;
2. **Ектопична секреция на ПТХ** – рядка;
3. **Секреция на 1,25-дихидроксивитамин D** – често при лимфоми;
4. **Секреция на G-CSF**, стимулираща остеокластите;
5. **Локална остеолитична активност от метастази**.

PTHrP, подобно на ПТХ, повишава **реабсорбцията на калций и фосфати**, но **не активира 1-алфа-хидроксилазата**, което го отличава от ПТХ.

Хиперкалцемия при рак на хранопровода

Честотата на хиперкалцемия при **рак на хранопровода** е по-висока, отколкото се смяташе:

- В едно проучване се съобщава за честота от **27,6%** (220);
- В друго – **7,7%** сред оперативно лекувани пациенти със **сквамозноклетъчен карцином (SCC)** (221);
- Повечето пациенти с хиперкалциемия имат **сквамозна или аденосквамозна хистология**;
- Само **15%** от тези с хиперкалцемия имат **костни метастази**, което потвърждава **паранеопластичен механизъм** в повечето случаи.

Клинични прояви

Хиперкалцемията може да се прояви със:

- **Циркулаторни ефекти**: жажда, полиурия, дехидратация, бъбречна недостатъчност;
- **Стомашно-чревни симптоми**: анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, запек;
- **Неврологични прояви**: слабост, летаргия, объркване, кома;

- **Психиатрични симптоми**: депресия, тревожност, когнитивни нарушения;
- **Панкреатит** – по-рядко, но сериозно усложнение.

Диагностика

При липса на измервания на **йонизиран калций**, използва се формулата за **коригиран калций**:

Коригиран Ca (mg/dL) = Измерен Ca + [0,8 × (4,0 - Албумин (mg/dL))]

с едновременно измерване на **албумин**, поради често понижените му нива при онкоболни.

Лечение

Основни цели: възстановяване на бъбречната функция и потискане на остеокластната активност.

1. **Хидратация с изотонични разтвори** – първична стъпка за подобряване на калциурезата;
2. **Бримкови диуретици** – допустими след еуволемия и започване на диуреза;
3. **Бифосфонати (памидронат, золедронова киселина)** – основна терапия, ефект до 4 седмици;
4. **Калцитонин** – бърз ефект, но краткосрочен поради **тахифилаксия**; ефектът може да бъде удължен чрез **глюкокортикоиди**;
5. **Корекция на основното онкологично заболяване** – решаваща за траен контрол.

- ННМ обикновено се свързва с **висока туморна маса** и напреднал стадий;
- Средна преживяемост след установяване на хиперкалцемия: **1–3 месеца**;
- Тежестта и скоростта на развитие на хиперкалцемията са **определящи за клиничния изход**.

Синдром на неадекватна антидиуретична хормонална секреция (SIADH)

Паранеопластичният **SIADH** е резултат от **ектопична секреция** на *антидиуретичен хормон (ADH)* и/или *атриален натриуретичен пептид (ANP)* от туморна тъкан, което води до **неадекватна реабсорбция на вода в бъбреците**, без подходящ физиологичен стимул.

Диагностични характеристики

Синдромът се диагностицира при наличие на:

- **Хипонатриемия** със **серумна хипоосмолалност**;
- **Урина с хиперосмолалност и хипернатриемия**;
- **Еуволемия** (липса на белези на хипо- или хиперволемия);
- Липса на **други причини**: сърдечна недостатъчност, цироза, бъбречна/надбъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, употреба на диуретици.

Изключването на вторични причини е ключово за поставяне на паранеопластична диагноза【230】.

Патофизиология

- Повишената концентрация на **ADH и ANP** води до:
  - Увеличена **експресия на бъбречни аквапорини**;
  - Повишена **реабсорбция на вода**;
  - Повишена **натриуреза → хипонатриемия**.

Най-чести асоциации

- **Дребноклетъчен карцином на белия дроб** – около **70% от паранеопластичните SIADH** са свързани с този тумор【230】;
- Макар и рядко, има съобщения и за **асоциация със сквамозноклетъчен карцином на хранопровода**.

Клинична картина

Симптомите на SIADH се дължат основно на **степента и скоростта на развитие на хипонатриемията** и включват:

- **Леки/умерени**: главоболие, умора, гадене, раздразнителност;
- **Тежки**: объркване, нарушения в паметта, кома и дори **смърт**【231–232】.

Лечение

Лечението на SIADH е **стъпаловидно** и съобразено с тежестта:

1. Основна цел: лечение на основното злокачествено заболяване.

2. Асимптоматичен/лек SIADH:

- **Ограничение на течности** до **< 1 литър/ден** – първоначална мярка;
- Обикновено води до **корекция в рамките на дни**.

3. Тежки случаи/животозастрашаваща хипонатриемия:

- **Хипертоничен физиологичен разтвор (3%)**;
- Цел: **бавно повишаване на серумния натрий с ≤ 8–10 mmol/L за 24 часа**, за да се избегне *осмотичен демиелинизиращ синдром*【232, 235】.

4. Фармакологично лечение:

- **Демеклоциклин** – тетрациклиново производно, блокиращо ефекта на ADH върху бъбречните тубули【234】;
- **Vaptans** – *толваптан*, *кониваптан* – ADH-рецеп-

торни антагонисти.

Други паранеопластични ендокринни синдроми

Секреция на:

- **ACTH**
- **Гастрин**
- **Калцитонин**

Документирани основно при **дребноклетъчни езофагеални карциноми**【236–240】.
Данните са предимно **хистопатологични**, с **ограничена клинична значимост**.

Синдром на Кушинг (паранеопластичен)

- Докладван е **единичен случай** на изразен **Кушингов синдром** при **дребноклетъчен карцином на хранопровода**【242】.
- Интересното е, че въпреки наличие на **биохимични и клинични белези на хиперкортизолизъм**, **серумният ACTH е бил в норма**.

Паранеопластични хематологични синдроми

Паранеопластичните хематологични синдроми възникват в резултат от **ектопична продукция на хематопоетични растежни фактори, цитокини или имунни медиатори** от злокачествени клетки. Те могат да се проявят чрез **променена кръвна картина, коагулопатии или васкулитни явления** и често служат като **индикатор за напреднало или агресивно заболяване**. В контекста на **рак на хранопровода**, най-често съобщаваните хематологични паранеопластични синдроми включват **свръхпродукция на GCSF, тромбоцитоза, васкулитни и коагулопатични състояния**.

Гранулоцит-колония-стимулиращ фактор (GCSF)

GCSF е **гликопротеинов хормон**, произвеждан физиологично от **ендотелни клетки, фибробласти и макрофаги**, като стимулира **пролиферацията, диференциацията и функциите на неутрофилните прекурсори**【280】.

Паранеопластична секреция:

- Докладвана в злокачествени тумори на **белия дроб**【281】, **черния дроб**【282】, **стомаха**【283】 и по-рядко при **сквамозноклетъчни и карциносаркоми на хранопровода**;
- **36 случая** са описани в англоезичната литература, **предимно от Япония**.

Механизми:

- Активиране на **JAK2/STAT3** път → *автокринен/паракринен растеж*, туморна **пролиферация и миграция**【284–286】;
- **Онкогенни мутации в RAS**, пренареждания или амплификации в GCSF гена → **свръхекспресия на GCSF**【287–289】;
- **Ко-секреция на цитокини**, като **IL-6** (5 случая) и **PTHrP** (2 случая) е често явление【243,253,257,263,268】【206,209】.

Клинична характеристика:

- **Не води** до хипервискозитет или вазооклузия, за разлика от левкемии;
- **Не изисква специфична терапия**, но присъствието ѝ подсказва **агресивен фенотип** на тумора.

Тромбоцитоза

Тромбоцитозата е често срещана при злокачествени заболявания и се разглежда като **независим прогностичен фактор** за **по-лоша преживяемост** при редица карциноми, включително **езофагеален рак**【291–296】.

Механизъм:

- Туморна **секреция на IL-6**, която стимулира тромбоцитопоезата;
- **Активираните тромбоцити** → секреция на цитокини, които подпомагат **ангиогенезата** и **инвазията на тумора**【295】.

Честота:

- Докладвана **в диапазон от 2,4% до 50%** при пациенти с рак на хранопровода【294–297】.

Други паранеопластични хематологични синдроми

Придобит инхибитор на фактор V:

- Докладван случай при **възрастен мъж с дисфагия, епистаксис и мелена** – наличие на **антитела срещу фактор V**, което води до **коагулопатия**【274】.

Henoch-Schönlein пурпура:

- **Васкулит**, реагиращ на **стероидна терапия**;
- Докладвани случаи в контекста на рак на хранопровода【275–276】.

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ITP):

- Първоначално реагира на **интравенозен имуноглобулин**, но **прогресира до фатален стомашно-чревен кръвоизлив и интраалвеоларна хеморагия**【277】.

Дисеминирана интраваскуларна коагулопатия (DIC):

- Няма **доказани случаи** на директна асоциация с езофагеален рак;

- Два доклада описват DIC при пациенти с езофагеален карцином, **в контекста на тежък сепсис**, а не като паранеопластичен процес【278–279】.

Обобщение

Паранеопластичните синдроми (ПНС) са резултат от **системни ефекти на злокачествените тумори**, които не са пряко свързани с туморната маса, метастазите или инвазията. При рак на хранопровода те са **редки, но разнообразни** и засягат множество органи и системи.

Неврологични ПНС

- Най-често: **лимбичен енцефалит, NMO спектър, некротизираща миелопатия, PRES.**
- Механизми: автоимунен отговор с участие на **антитела (напр. AQP4-IgG)**.
- Лечението е трудно, но **успешното лечение на основния тумор може да доведе до неврологично подобрение**.
- Имуносупресивната терапия (кортикостероиди, IVIG, ритуксимаб, плазмафереза) има **променлив успех**.

Дерматологични ПНС

- Включват: **паранеопластична акрокератоза (синдром на Bazex), AN, симптом на Leser-Trélat, паранеопластичен пемфигус (PNP), SCLE, Sweet синдром**, др.
- Кожните промени често **предхождат диагнозата на тумора** и могат да служат като **маркер за рецидив или отговор на терапията**.
- **PNP и AN** са с неблагоприятна прогноза и често рефрактерни на стандартна терапия.

Ревматологични ПНС

- Най-чести: **хипертрофична остеоартропатия (HOA)** и **дерматомиозит (DM)**.
- HOA може да **изчезне напълно след отстраняване на тумора**, докато DM е силно свързан с **мъжки пациенти с езофагеален карцином**.
- Стероидите и имуносупресори се използват при възпалителните миопатии, но **онкологичният контрол е от първостепенно значение**.

Нефрологични ПНС

- Включват различни **гломерулопатии**: **мембранозна нефропатия, IgA нефропатия, MCD, MPGN**.
- Обикновено се проявяват с **протеинурия, хематурия или нефротичен синдром**.
- ПНС се подозира при **внезапно начало на нефропатия без ясна причина**, особено при наличие или нова поява на рак.
- **Лечението на тумора може да доведе до подобрение**, а имуносупресия се използва при липса на онкологичен контрол.

Ендокринни ПНС

- Включват: **хиперкалциемия на злокачествеността (HHM)**, **SIADH**, **екзогенна продукция на ACTH, гастрин, калцитонин**.
- **HHM** е най-честата и има **лоша прогноза**, често свързана със **SCC на хранопровода**;
- **SIADH** може да се прояви с **тежка хипонатриемия и неврологични симптоми** – налага се спешна корекция и ограничаване на течностите;
- **Докладван е единичен случай на паранеопластичен Кушинг**, но с неубедителни лабораторни данни.

Хематологични ПНС

- Включват:
  - **GCSF-продуциращи тумори** – агресивни форми с често ко-секреция на IL-6 и PTHrP;
  - **Тромбоцитоза** – често срещана и свързана с **по-лоша прогноза**;
  - **Имунни коагулопатии и васкулити** – напр. **фактор V инхибитор, ITP, Henoch-Schönlein пурпура**.
- **DIC** не е установен като паранеопластичен феномен при рак на хранопровода, а по-скоро се свързва със сепсис.

Заключение

Паранеопластичните синдроми, въпреки че са редки при рак на хранопровода, представляват **важни диагностични и прогностични маркери**. Те могат да предхождат диагнозата на злокачественото заболяване, да послужат като **показател за рецидив** или да влияят сериозно върху **качеството на живот** и **лечебните стратегии**.

Точната и навременна **идентификация на ПНС** изисква мултидисциплинарен подход, основан на:

- Клиничен усет;
- Лабораторна и образна диагностика;
- Проследяване на отговора към лечение на основния тумор.

Контролът на основното злокачествено заболяване остава най-ефективната форма на терапия за повечето паранеопластични синдроми. Когато това не е възможно, **поддържащото и имуносупресивно лечение** трябва да се адаптира според конкретния синдром и общото състояние на пациента.

Литература:

1. Tsujikawa K, Hara K, Muro Y, et al. HMGCR antibodyassociated myopathy as a paraneoplastic manifestation of esophageal carcinoma. Neurology 2016;87:841-3.

2. Umetsu A, Shimizu T, Iwamoto N, et al. Paraneoplastic Syndrome Presenting with Polymyalgia Rheumatica-like Accumulations on 18F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography. Intern Med 2019;58:861-4.

3. Marie P. De l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique. Rev Med 1890;10:1-36.

4. Campanella N, Moraca A, Pergolini M, et al Paraneoplastic syndromes in 68 cases of resectable nonsmall cell lung carcinoma: can they help in early detection? Med Oncol 1999;16:129-33.

5. Peyman MA. Achalasia of cardia, carcinoma of oesophagus, and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Br Med J 1959;1:23-5.

6. Peirce TH, Weir DG. Hypertrophic osteoarthropathy associated with a non-metastasising carcinoma of the oesophagus. J Ir Med Assoc 1973;66:160-2.

7. Meyer HJ, Leifels L, Bach AG, et al. Secondary hypertrophic osteoarthropathy caused by non-pleural or pulmonary tumors. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7985.

8. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020;34:101507.

9. Martínez-Lavín M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. J Rheumatol 1987;14:6-8.

10. Matucci-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. J Rheumatol 1992;19:765-7.

11. Ginsburg J, Brown JB. Increased oestrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Lancet 1961;2:1274-6.

12. Bazar KA, Yun AJ, Lee PY. Hypertrophic osteoarthropathy may be a marker of underlying sympathetic bias. Med Hypotheses 2004;63:357-61.

13. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clin Rheumatol 2004;23:330-2.

14. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. Clin Lung Cancer 2008;9:179-82.

15. Angel-Moreno Maroto A, Martínez-Quintana E, Suárez-Castellano L, et al. Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF).Rheumatology (Oxford) 2005;44:1326-7.

16. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362:971-82.

17. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975;292:344-7.

18. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. J Rheumatol 1985;12:1140-8.

19. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. RMD Open 2017;3:e000507.

20. Beaufils H, Jouanneau C, Chomette G. Kidney and cancer: results of immunofluorescence microscopy. Nephron 1985;40:303-8.

21. Lam KY, Law SY, Chan KW, et al. Glomerulonephritis associated with basaloid squamous cell carcinoma of the

22. oesophagus. A possible unusual paraneoplastic syndrome. Scand J Urol Nephrol 1998;32:61-3.

23. Yoshida K, Ito T, Nakamoto Y, et al. An esophageal cancer case accompanied with minimal change of nephrotic syndrome. Akita J Med 1979;5:173-6.

24. Uezono S, Kagura H, Uchida Y, et al. A case of early esophageal cancer showing remission of nephrotic syndrome after esophagectomy. Jpn J Nephrol 1989;31:1313-4.

25. Gallego E, Albarracín C, Campderá FG, et al. Minimal change glomerular disease in association with a carcinoma of the esophagus. Nephron 1994;66:238-9.

26. Heckerling PS. Esophageal carcinoma with membranous nephropathy. Ann Intern Med 1985;103:474.

27. Suzuki S, Goto M, Shingo S, et al. A case of esophageal cancer with nephrotic syndrome. J Natl Def Med 1991;16:105-10.

28. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. Am J Kidney Dis 1993;22:5-10.

29. Yedidag A, Zikos D, Spargo B, et al. Esophageal carcinoma presenting with nephrotic syndrome: association with anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Am J Gastroenterol 1997;92:326-8.

30. Muramoto T, Kaneko K, Kuroki A, et al. Causal relationships between esophageal squamous cell carcinoma and nephrotic syndrome. Intern Med 2009;48:65-9.

31. to H, Kumagai Y, Iida M, et al. Patient with esophageal cancer showing remission of nephrotic syndrome after esophagectomy: report of a case. Surg Today 2013;43:1452-6.

32. Walker JF, O'Neil S, Campbell E, et al. Carcinoma of the oesophagus associated with membrano-proliferative glomerulonephritis. Postgrad Med J 1981;57:592-6.

33. Nagasaka K, Yamaken K, Usui J, et al. A case of nephrotic syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis-like lesion after esophagectomy for esophageal cancer. Kidney Dialysis 1999;47:132-6.

34. Naritaka Y, Asaka S, Miyaki A, et al. A case of esophageal cancer showing complete remission of nephrotic syndrome after esophagectomy. Anticancer Res 2010;30:3763-7.

35. Davison AM. Renal diseases associated with malignancies. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 6:13-4.

36. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70:39-58.

37. Brueggemeyer CD, Ramirez G. Membranous nephropathy: a concern for malignancy. Am J Kidney Dis 1987;9:23-6.

38. 188. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 2006;70:1510-7.

39. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1997;8:664-74.

40. Pascal RR, Slovin SF. Tumor directed antibody and carcinoembryonic antigen in the glomeruli of a patient with gastric carcinoma. Hum Pathol 1980;11:679-82.

41. Haskell LP, Fusco MJ, Wadler S, et al. Crescentic glomerulonephritis associated with prostatic carcinoma: ev-

idence of immune-mediated glomerular injury. Am J Med 1990;88:189-92.

42. Olson JL, Philips TM, Lewis MG, et al. Malignant melanoma with renal dense deposits containing tumor antigens. Clin Nephrol 1979;12:74-82.

43. Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. Contrib Nephrol 1984;40:283-91.

44. Chan JC, Trachtman H. Modulating the progression in IgA nephropathy. Nephron Clin Pract 2006;104:c61-8.

45. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:332-45.

46. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, et al. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. Pediatr Nephrol 2012;27:1249-56.

47. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med 2012;366:1119-31.

48. Usalan C, Emri S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with small cell lung carcinoma. Int Urol Nephrol 1998;30:209-13.

49. Enríquez R, Sirvent AE, Cabezuelo JB, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and gastric adenocarcinoma. Nephrol Dial Transplant 1999;14:242-3.

50. Chan S, Oliver KA, Gray NA. An association between membranoproliferative glomerulonephritis and metastatic colorectal carcinoma: a case report. J Med Case Rep 2016;10:199.

51. Reshi AR, Mir SA, Gangoo AA, et al. Nephrotic syndrome associated with transitional cell carcinoma of urinary bladder. Scand J Urol Nephrol 1997;31:295-6.

52. Ahmed M, Solangi K, Abbi R, et al. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumorassociated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1997;8:848-52.

53. Ahmed MS, Wong CF, Abraham KA. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with metastatic prostate carcinoma--should immunosuppressive therapy be considered? Nephrol Dial Transplant 2008;23:777.

54. Fernández-Real JM, Villabona C, Soler J. Oesophageal carcinoma presenting as isolated malignant hypercalcaemia. Postgrad Med J 1994;70:765-6.

55. Nozu T, Takahashi A, Uehara A, et al. Undifferentiated carcinoma in the cardioesophageal junction which produces parathyroid hormone related protein. Intern Med 1995;34:695-9.

56. Nagashima R, Mabe K, Takahashi T. Esophageal small cell carcinoma with ectopic production of parathyroid hormone-related protein (PTHrp), secretin, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Dig Dis Sci 1999;44:1312-6.

57. Watanabe HA, Matsushita H, Matsui H, et al. Esophageal carcinoma with high serum parathyroid hormone-related protein (PTHrP) level. J Gastroenterol 1999;34:510-5.

58. Fereidooni F, Horvath E, Kovacs K. Humoral hypercalcemia of malignancy due to bipartite squamous cell/small cell carcinoma of the esophagus immunoreactive for parathyroid hormone related protein. Dis Esophagus 2003;16:335-8.

59. Nakata K, Ohtsuka T, Sato S, et al. Esophageal carcinoma with humoral hypercalcemia and leukocytosis successfully treated by a two-stage operation: report of a case.Esophagus 2006;3:13-7.

60. Kanno K, Hikichi T, Saito K, et al. A case of esophageal small cell carcinoma associated with hypercalcemia causing severe acute pancreatitis. Fukushima J Med Sci 2007;53:51-60.

61. Doherty MA, McIntyre M, Arnott SJ. Oat cell carcinoma of esophagus: a report of six British patients with a review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:147-52.

62. Heyes FL, Ayres J, Matthews HR. Oat cell carcinoma of esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1573.

63. Naruki Y, Nishino M, Yokosawa Y, et al. A case of small cell carcinoma of the esophagus with SIADH. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1986;83:1187-91.

64. Komura Y, Uemura N, Okamoto S, et al. A case of small cell carcinoma of esophagus successfully treated by chemotherapy with CPT-11 and CDDP. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi 2001;98:25-30.

65. Kanzaki M, Muto Y, Yoshinouchi S, et al. A case of esophageal small cell carcinoma with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Gan To Kagaku Ryoho 2010;37:1941-4.

66. Suzuki S, Goto M, Okamoto T, et al. A case of small cell carcinoma of the esophagus with SIADH. Gan To Kagaku Ryoho 2010;37:123-6.

67. Ando T, Hosokawa A, Yamawaki H, et al. Esophageal small-cell carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Intern Med 2011;50:1099-103.

68. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. Endocr Relat Cancer 2017;24:R173-90.

69. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. Endocr Pathol 2003;14:303-17.

70. Geddes LG Jr, Dorn RA, Wadleigh RG. Hypercalcemia in patients with esophageal cancer. J Exp Clin Cancer Res 1999;18:61-2.

71. Kuwano H, Baba H, Matsuda H, et al. Hypercalcemia related to the poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. J Surg Oncol 1989;42:229-33.

72. McMahon AJ. Oesophageal carcinoma and hypercalcaemia:a clinical study. Eur J Surg Oncol 1987;13:399-403.

73. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract 2016;12:426-32.

74. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:339-46.

75. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review:furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. Ann Intern Med 2008;149:259-63.

76. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol 1992;10:134-42.

77. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. Am J Med 1993;95:297-304.

78. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. Br J Cancer 1995;72:1289-93.

79. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glutocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. Ann Intern Med 1980;93:269-72.

80. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. Ann Oncol 2000;11:1061-5.

81. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer 2007;15:1341-7.

82. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007;356:2064-72.

83. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia:providing treatment and avoiding harm. Cleve Clin J Med 2010;77:715-26.

84. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. Eur J Endocrinol 2010;162 Suppl 1:S13-8.

85. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. Am J Med 2007;120:S1-21.

86. Imura H, Matsukura S, Yamamoto H, et al. Studies on ectopic ACTH-producing tumors. II. Clinical and biochemical features of 30 cases. Cancer 1975;35:1430-7.

87. Johnson FE, Clawson MC, Bashiti HM, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the esophagus. Case report with hormonal studies. Cancer 1984;53:1746-51.

88. Mori M, Matsukuma A, Adachi Y, et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1989;63:564-73.

89. Tateishi R, Taniguchi K, Horai T, et al. Argyrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1976;371:283-94.

90. Horai T, Kobayshi A, Tateishi R, et al. A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1978;41:1890-6.

91. Nishimaki T, Suzuki T, Fukuda T, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus with ectopic gastrin production. Report of a case and review of the literature. Dig Dis Sci 1993;38:767-71.

92. Baas JM, Kapiteijn E, Pereira AM, et al. Atypical Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion of an oesophageal adenocarcinoma. Neth J Med 2010;68:265-7.

93. Ota S, Kato A, Kobayashi H, et al. Monoclonal origin of an esophageal carcinosarcoma producing granulocyte-colony stimulating factor: a case report. Cancer 1998;82:2102-11.

94. Oshiro T, Yahata H, Haruta N, et al. A case report of granulocyte-colony stimulating factor producing so-called carcinosarcoma of esophagus. Jpn J Gastroenterol Surg 1999;32:2350-4.

95. Ichiishi E, Yoshikawa T, Kogawa T, et al. Possible paracrine growth of adenocarcinoma of the stomach induced by granulocyte colony stimulating factor produced by squamous cell carcinoma of the oesophagus. Gut 2000;46:432-4.

96. Matsumoto G, Ise H, Kimura Y, et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing esophageal carcinoma: serum level as a marker for monitoring the effects of treatment. Int J Clin Oncol 2000;5:328-33.

97. Asai K, Igarashi S, Shimizu H, Miyata H, Horiguchi J. A Case of Rapidly Enlarged G-CSF Producing Esophageal So-called Carcinosacoma Showing a Variety of Lesions. Jpn J Gastroenterol Surg 2003;36:464-9.

98. Fujimori M, Ono K, Manase H, et al. A case of g-csf producing esophageal carcinosarcoma with strong inflammatory reaction. Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (J Jpn Surg Assoc) 2003;64:1094-7.

99. Maejima K, Watanabe M, Komine O, et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing esophageal carcinosarcoma: a case report. Esophagus 2007;4:117-20.

100. Sasaki K, Natsugoe S, Higashi M, et al. Esophageal carcinosarcoma with granulocyte colony-stimulating factor: a case report. Esophagus 2007;4:129-34.

101. Miyamoto K, Shibata S, Kawasaki H. Carcinosarcoma of the esophagus producing granulocyte-colony stimulating factor: report of a case. Esophagus 2008;5:171-5.

102. Unno H, Shirahata K, Okaniwa S, et al. A case of granulocyte colony-stimulating factor producing esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopic Forum for Digestive Disease 2008;24:1-5.

103. Mimatsu K, Oida T, Kano H, et al. Aggressive progression of granulocyte colony-stimulating factor producing squamous cell carcinoma of the esophagus: case report and literature review. Esophagus 2008;5:205-9.

104. Miki I, Tamura T, Muzuno S, et al. Characteristic EUS and FDG-PET features of G-CSF Producing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. Am J Gastroenterol 2009;104:S190.

105. Tanabe T, Kanda T, Ishihara N, et al. An esophageal squamous cell carcinoma patient with high serum granulocyte-colony stimulating factor level: report of a case. Esophagus 2009;6:253-8.

106. Ito H, Harada A, Deguchi T, et al. A Case of Surgery for a Granulocyte-Colony Stimulating Factor-Producing Esophageal Carcinosarcoma which resulted in a Long-Term Survival. Jpn J Gastroenterol Surg 2010;43:900-5.

107. Tamura K, Nakashima H, Makihara K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and IL-6 producing carcinosarcoma of the esophagus manifesting as leukocytosis and pyrexia: a case report. Esophagus 2011;8:295-301.

108. Eto K, Watanabe M, Iwatsuki M, et al. Granulocytecolony- stimulating factor producing esophageal squamous cell carcinoma: a report of 3 cases. International Cancer Conference Journal 2013;2:149-53.

109. Mayanagi S, Niihara M, Goto H, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing esophageal squamous cell carcinoma following chemoradiotherapy and bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Esophagus 2013;10:258-63.

110. Shimakawa T, Asaka S, Usuda A, et al. Granulocytecolony stimulating factor (G-CSF)-producing esophageal squamous cell carcinoma: a case report. Int Surg 2014;99:280-5.

111. Kobayashi S, Nagata Y, Tokai H, et al. Multidisciplinary therapy for granulocyte-colony-stimulating factor producing carcinosarcoma of the esophagus: report of a case. Clin Case Rep 2015;3:681-5.

112. Hagiwara N, Matsutani T, Nomura T, et al. Gastric metastasis from esophageal squamous cell carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor: report of a case and literature review. International Cancer Conference Journal 2015;4:229-35.

113. Oshikiri T, Yasuda T, Harada H, et al. G-CSF-producing esophageal cancer with induction of intense bone marrow FDG uptake. Esophagus 2015;12:258-62.

114. Kitani M, Yamagata Y, Tanabe A, et al. Radical esophagectomy for a 92-year-old woman with granulocyte colony-stimulating factor-producing esophageal squamous cell carcinoma: a case report. World J Surg Oncol 2016;14:264.

115. Fukuda S, Fujiwara Y, Mishima H, et al. Choroidal metastasis from granulocyte colony-stimulating factorproducing esophageal squamous cell carcinoma: a case report. Clin Case Rep 2017;5:419-24.

116. Yamaguchi S, Kanetaka K, Kobayashi S, et al. Severe neutrophilic leukocytosis as a progression marker in granulocyte colony-stimulating factor-producing squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin Case Rep 2017;5:688-93.

117. Hoshimoto S, Hoshi N, Ozawa I, et al. Rapid progression of a granulocyte colony-stimulating factor-producing liver tumor metastasized from esophagogastric junction cancer: A case report and literature review. Oncol Lett 2018;15:6475-80.

118. Shioga T, Matsushima S, Yamada E, et al. Esophageal Carcinosarcoma that Was Diagnosed as a Granulocytecolony Stimulating Factor and Interleukin-6-producing Tumor with a Tumor Fever. Intern Med 2018;57:2819-25.

119. Tochimoto M, Watanabe T, Koyama K, et al. A case of granulocyte-colony stimulating factor producing esophageal carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho 2018;45:1353-5.

120. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chokshi T, et al. Leukocytosis Associated with Esophageal Squamous Cell Carcinoma as a Predictor of Poor Prognosis - A Case Report and Review of Literature. Am J Med Case Rep 2019;7:9-12.

121. Yu G, Ji H, Meng C, et al. Esophageal adenocarcinoma with leukemoid reaction: a case report. J Cardiothorac Surg 2019;14:66.

122. Chang KW, Kwok LL, Rana MK, et al. Paraneoplastic Leukemoid Reaction in Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Case Report. Am J Case Rep 2020;21:e919596.

123. Azzam O, Hewavitharana CH, Fermoyle S, et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in a localised squamous cell oesophageal cancer with paracrine G-CSF production. BMJ Case Rep 2020;13:e235069.

124. Ahmadinejad M, Roushan N. Acquired factor V inhibitor developing in a patient with esophageal squamous cell carcinoma. Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24:97-9.

125. Weiler-Bisig D, Ettlin G, Brink T, et al. Henoch-schonlein purpura associated with esophagus carcinoma and adenocarcinoma of the lung. Clin Nephrol 2005;63:302-4.

126. Chen H, Li C, Ye W, et al. Henoch-Schönlein purpura in a patient with oesophageal cancer: A case report. Medicine (Baltimore) 2020;99:e23492.

127. Shutt JD, Mainwaring CJ, Davis AJ, et al. Oesophageal carcinoma and refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: a challenging combination. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:791-3.

128. Sasaki K, Okumura H, Uchikado Y, et al. A case of esophageal cancer with septic disseminated intravascular coagulation treated with recombinant human soluble thrombomodulin during chemoradiation therapy. Gan To Kagaku Ryoho 2013;40:1213-5.

129. Amatatsu M, Okumura H, Uchikado Y, et al. A Case of Concurrent Cancer of the Esophagus and Stomach with Severe Sepsis following Chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2015;42:1322-4.

130. Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colonystimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. Cytokine 2008;42:277-88.

131. Hasegawa S, Suda T, Negi K, et al. Lung large cell carcinoma producing granulocyte-colony-stimulating factor. Ann Thorac Surg 2007;83:308-10.

132. Aita K, Seki K. Carcinosarcoma of the liver producing granulocyte-colony stimulating factor. Pathol Int 2006;56:413-9.

133. Endo K, Kohnoe S, Okamura T, et al. Gastric adenosquamous carcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor. Gastric Cancer 2005;8:173-7.

134. Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, et al. Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. Cancer Res 1995;55:3438-43.

135. Gutschalk CM, Herold-Mende CC, Fusenig NE, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocytemacrophage colony-stimulating factor promote malignant growth of cells from head and neck squamous cell carcinomas in vivo. Cancer Res 2006;66:8026-36.

136. Kumar J, Fraser FW, Riley C, et al. Granulocyte colonystimulating factor receptor signalling via Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian cancer. Br J Cancer 2015;113:1642-3.

137. Demetri GD, Ernst TJ, Pratt ES 2nd, et al. Expression of ras oncogenes in cultured human cells alters the transcriptional and posttranscriptional regulation of cytokine genes. J Clin Invest 1990;86:1261-9.

138. Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, et al. Analysis of abnormal expression of g-csf gene in a novel tumor cell line (KHC 287) elaborating G-CSF, IL-1 and IL-6 with co-amplification of c-myc and c-ki-ras. Int J Cancer 1991;48:428-33.

139. Matsuguchi T, Okamura S, Kawasaki C, et al. Constitutive production of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 by a human lung cancer cell line, KSNY:gene amplification and increased mRNA stability. Eur JHaematol 1991;47:128-33.

140. Nishizawa M, Tsuchiya M, Watanabe-Fukunaga R, et al. Multiple elements in the promoter of granulocyte colony-stimulating factor gene regulate its constitutive expression in human carcinoma cells. J Biol Chem 1990;265:5897-902.

141. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. Cancer 1992;69:2975-7.

142. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. Eur Respir J 1996;9:1826-30.

143. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer

144. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. J Am Coll Surg 2004;198:737-41.

145. Agoston AT, Srivastava A, Zheng Y, et al. Paraneoplastic thrombocytosis is associated with increased mortality and increased rate of lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma. Pathology 2017;49:471-5.

146. Verma GR, Thiagarajan S, Gupta R, et al. Thrombocytosis and Raised CRP Levels Predicts Advanced Stage in Esophageal Carcinoma. J Gastrointest Cancer 2015;46:350-5.

147. Aminian A, Karimian F, Mirsharifi R, et al. Significance of platelet count in esophageal carcinomas. Saudi J Gastroenterol

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

ГЛАВА III

Г. Куртева, П. Куртев, А. Герасимов, Л. Симеонова, Д. Мохаммад-Лазарова, А. Тодоров

ХРОНОБИОЛОГИЯ И ХРОНОТЕРАПИЯ

Г. КУРТЕВА, П. КУРТЕВ,
А. ГЕРАСИМОВ,
Л. СИМЕОНОВА,
Д. МОХАММАД-ЛАЗАРОВА,
А. ТОДОРОВ

Въведение

Нобеловата награда за физиология или медицина за 2017 г. беше присъдена съвместно на Джефри К. Хол, Майкъл Росбаш и Майкъл У. Йънг за техния принос към разкриването на молекулярните механизми, които управляват циркадните ритми [1,2].

Терминът *циркаден* произлиза от латинския израз *circa diem*, означаващ „около един ден“, и е въведен от пионера във физиологията Франц Халберг [3]. Циркадните ритми представляват вътрешни биологични цикли с продължителност приблизително 24 часа, които контролират физиологични процеси чрез транскрипционно регулирани гени [4].

Основният молекулярен механизъм на циркадния ритъм включва транскрипционните фактори **CLOCK** и **BMAL1** – активатори, които образуват хетеродимер и се свързват със специфични *E-box* последователности в промоторните области на приблизително 10–15% от човешките гени, осигурявайки тяхната ритмична експресия [5,6]. Тази транскрипционна активност достига своя пик през деня, но се подтиска през нощта от протеини като **PER** и **CRY** – репресори на цикъла [5]. Фосфорилирането на тези протеини, регулирано от кинази и фосфатази, контролира тяхната стабилност и клетъчна локализация [6]. Централният циркаден часовник, известен още като пейсмейкър, се намира в супрахиазматичното ядро (SCN) на хипоталамуса [7]. SCN управлява множество аспекти на физиологията – включително метаболизъм, сън и адаптация към сезонни промени [8,9]. То получава светлинна информация от ретината чрез ретинохипоталамичния тракт (RHT), което го прави чувствително към промени в светлината през деня. При хора с пълна слепота (без възприятие за светлина), над 50% не успяват да се синхронизират със 24-часовия ден [10].

Основни принципи

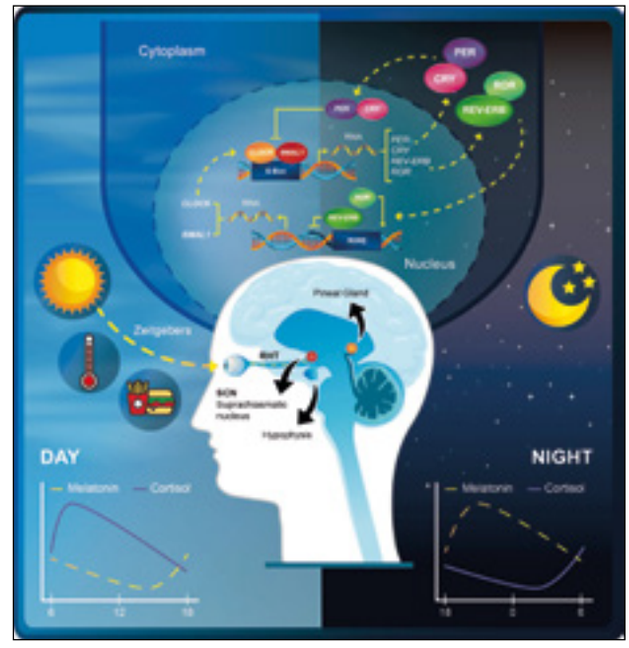
Фазата на циркадния ритъм се определя от външни фактори, известни като **цайтгебери** (*zeitgebers*) – например светлина, температура или хранене. Ефектът на тези фактори зависи от силата на стимула и текущата фаза на циркадния цикъл [11]. Тези фактори действат като *синхронизатори*, които могат да “нулират” вътрешния часовник и да уеднаквят фазата на всички клетки в организма – процес, известен като *синхронизация на циркадния ритъм* [12].

SCN комуникира времевата информация към останалите органи чрез:

- секреция на хормони (напр. мелатонин),
- симпатиковата и парасимпатиковата нервна система,
- промени в телесната температура [11].

Така централният часовник управлява периферните циркадни ритми, включително:

- **мелатонин** – произвеждан ритмично от епифизната жлеза през нощта, подпомагащ съня;
- **АКТХ** – хормон, освобождаван сутрин, стимулиращ надбъбречната жлеза да отделя кортикостерон [13].



Основни компоненти на циркадния часовник

Ниво	Компоненти	Функция
Молекулярно	CLOCK, BMAL1, PER, CRY, кинази/фосфатази	Контрол на генна експресия в 24-часов цикъл
Централен часовник (SCN)	Светлинна информация (RHT), синхронизация	Регулация на физиологични процеси и ритми

Ниво	Компоненти	Функция
Периферни часовници	Хормони (мелатонин, кортикостерон), нервни сигнали	Координация на системните функции на тялото

Молекулярна основа на циркадния ритъм

Циркадните ритми се поддържат от **ендогенен молекулярен часовник**, съставен от взаимосвързани транскрипционни и транслационни обратни връзки. Основните „часовникови гени“ (около 12 идентифицирани досега) кодират протеини, които в различни етапи инхибират или активират собствената си експресия, създавайки по този начин осцилации с период от приблизително 24 часа (Welz & Benitah, 2019).

Компонент	Функция
CLOCK / BMAL1	Активатори на транскрипцията на PER и CRY
PER (Period)	Инхибитори на собствената експресия чрез обратна връзка
CRY (Cryptochrome)	Подобна роля като PER
CK1ε/δ	Фосфорилиране и регулиране на стабилността на PER и CRY
REV-ERBα / RORα	Регулация на експресията на BMAL1

Централна организация на циркадната система

При бозайници основният циркаден пейсмейкър се намира в супрахиазматичното ядро (SCN) на хипоталамуса. SCN координира ритмите в различни тъкани, като синхронизира периферните часовници (Buijs et al., 2017). При хората SCN съдържа около 50 000 неврона (Abrahamson & Moore, 2001), които комуникират помежду си чрез **GABA-ергични** и **пептидергични** синапси.

Неврохимична структура на SCN

SCN се дели на ядро и обвивка, като различни неврони са локализирани в отделни зони в зависимост от експресираните невропептиди:

- **VIP (вазоактивен интестинален пептид)** – експресиран в около 10% от невроните, главно във вентралната част.
- **AVP (аргинин вазопресин)** – около 20%, разположени в дорзомедиалната обвивка.
- **Съпътстващи пептиди** – субстанция P, гастрин-освобождаващ пептид, калретинин, калбиндин и др.

Циркадни ритми и здраве

Много изследвания показват, че циркадният часовник влияе директно върху **имунната функция**, **възпалителните реакции** и **чувствителността към инфекции** (Keller et al., 2009; Scheiermann et al., 2013; Chen et al., 2020). Нарушения в циркадния ритъм са свързани с редица заболявания:

- **Невродегенеративни заболявания**
- **Метаболитен синдром**
- **Диабет тип 2**
- **Ракови заболявания**
  (Turek et al., 2005; Marcheva et al., 2010; Hastings & Goedert, 2013; Shilts et al., 2018)

Влияние на съвременния начин на живот

Факторите, водещи до циркадно несъответствие, включват:

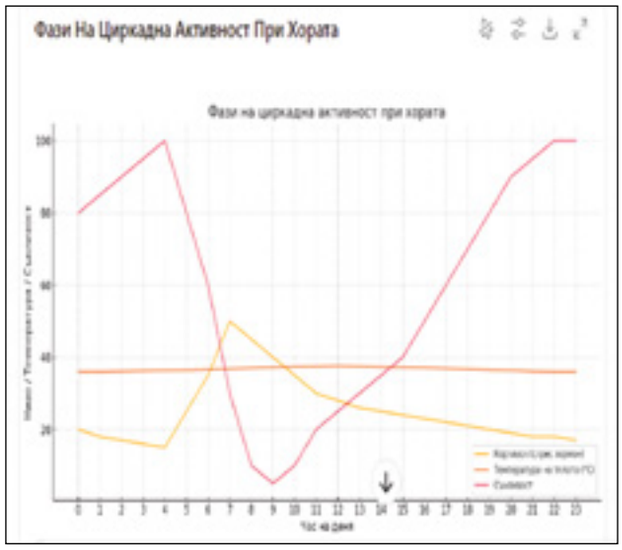
- Работа на смени
- Излагане на изкуствена светлина през нощта
- Чести пътувания през часови зони
- Хронична липса на сън
  (Akerstedt, 2003; Wittmann et al., 2006; Wyse et al., 2014; Potter et al., 2016)

Хронотерапия

Хронотерапията цели оптимизация на медицинските интервенции чрез съобразяване с циркадните ритми. Тя се прилага в два основни подхода:

1. **Ресинхронизиране на сън-събуждане ритъма** с цел подобряване на патологията.

2. **Съобразяване на времето за прием на лекарства** с физиологичните ритми на пациента, за повишена ефективност и понижен риск от странични ефекти.



Графика: Представя ключови параметри на циркадната активност като кортизол, телесна температура и сънливост през 24-часовия цикъл.

По долу са обобщени основни заболявания, свързани с нарушения на циркадния ритъм, и описва конкретната им зависимост от този ритъм.

1. Нарушения на съня

- **Безсъние (инсомния)** – трудно заспиване или чести събуждания
- **Синдром на забавена фаза на съня** – заспиване и събуждане много късно
- **Синдром на изпреварена фаза на съня** – заспиване и събуждане твърде рано
- **Нарушение при работа на смени** – често при нощен труд
- **Джет лаг** – временно разстройство след пътуване през часови зони

2. Психични разстройства

- **Депресия** (особено сезонно афективно разстройство)
- **Биполярно разстройство** – смущения в съня често предхождат епизоди
- **Тревожни разстройства**

3. Метаболитни и ендокринни заболявания

- **Затлъстяване**
- **Диабет тип 2**
- **Метаболитен синдром**
- Нарушена секреция на **мелатонин** и **кортизол**

4. Сърдечно-съдови заболявания

- **Хипертония**
- Повишен риск от **инфаркт** и **инсулт** при хронично разстроен ритъм

5. Неврологични заболявания

- **Болест на Алцхаймер**
- **Болест на Паркинсон**
- Епилепсия (пристъпите често следват циркадни модели)

6. Имунни нарушения

- По-чести инфекции
- По-слаб имунен отговор

Основни причини за нарушение на циркадния ритъм

- Нередовен режим на сън
- Излагане на **синя светлина** вечер (телефони, компютри)
- Работа на смени
- Чести пътувания
- Хроничен стрес

Поддържане на здрав циркаден ритъм

- Лягане и ставане по едно и също време
- Излагане на дневна светлина сутрин
- Ограничаване на екраните вечер
- Редовна физическа активност
- Балансирано хранене

Хронобиология

Документиран е универсалността на циркадния часовник, от цианобактерии до покритосеменни и от протозои до бозайници, включително Хомо сапиенс (Фостър, 2020 г.). Циркадните ритми се захранват от ендогенни пейсмейкъри, които имат период, при липса на подходящи времеви сигнали да са с продължителност приблизително 24 часа. Външните и вътрешните сигнали, на ендогенния осцилатор както споменахме по -горе има период от 24 часа При хората най-важния външен Zeitgeber е LD цикълът (Foster, 2020). При бозайниците, циркадната система се състои от много индивидуални, тъканно-специфични клетъчни часовници. За генериране последователни физиологични и поведенчески реакции, фазите на това множество клетъчни часовници са регулирани от главен циркаден пейсмейкър, намиращ се в хипоталамусно супрахиазматично ядро (SCN) (Buijs и др., 2017). SCN съдържа локално проектирани неврони,

които комуникират помежду си и с други хипоталамични структури (Hastings et al., 2020). Аксоните на много SCN неврони завършват в самото ядро, по този начин формират на локални и/или странични верижни връзки. Ядрото на SCN се проектира плътно в обвивката на SCN. . Телата на невронните клетки в SCN са малки, имат прости дендритни израстъци и са в непросдствена близосдт (Van den Pol, 1980). Невроните в областите на ядрото и обвивката на SCN се различават в зависимост от тяхното неврохимично съдържание (Ма и Морисън, 2020). Вазоактивен интестинален пептид (VIP) е експресиран в приблизително 10% от всички SCN неврони, докато аргинин вазопресин (AVP) се изразява в приблизително 20% от SCN невроните. VIP положителните неврони са разположени главно във вентралната и централната част на SCN. В допълнение към VIP, невроните в ядрото на SCN също съдържат субстанция P, гастрин-освобождаващ пептид, калретинин и калбиндин. Най-голямата част от AVP-позитивните неврони се намира в дорзомедиалната част на SCN (т.е обвивката). Неврони, съдържащи холецистокинин и прокинетицин 2 са намерени в този регион в допълнение към AVP неврони. В повечето SCN неврони невропептидите са колокализирани с g-аминомаслена киселина (GABA), и почти всички синапси между SCN неврони са GABAergic (Оно и др., 2020 г.). Има електрофизиологични данни, че глутамат има и в еферентните пътища на SCN. По-голямата електрическа активност се наблюдава в SCN през деня, както при нощните така и при дневни бозайници. Относно SCN еференти, AVP и VIP влакната произлизащи от клона на SCN са за екстензивно инервиране на самата SCN и централната и медиалната част на антеровентрална хипоталамична област, областта под паравентрикуларната ядро (под-PVN), вентралната част на PVN и дорзомедиалното ядро на хипоталамуса (Dai et al., 1997, 1998). Наблюдението, че AVP влакната, и до известна степен VIP влакна преминават между SCN и PVN, показва, че човешкият SCN и PVN имат и пряка анатомична връзка. SCN и дъгообразното ядро имат взаимни проекции, бидейки верига от голямо значение за асоциацията между време и метаболизъм (Buijs et al., 2017). Може да обяснят и метаболитни нарушения и затлъстяване при работници на смени, с циркадни смущения , във връзка с лоши условия на сън , светлина през нощта и др. Някои SCN неврони с неизвестна идентичност достигат невропептид Y неврони в дъгообразното ядро, докато SCN VIP невроните се проектират към a-MSH неврони в дъгообразното ядро и също инервират областта в това ядро. SCN AVP невроните се свързват с невроните на киспептин в дъговидното ядро при женски плъхове и SCN прокинецитин 2 влакна също се прожектират към аркуатното ядро. На свой ред дъговидното ядро изпраща проекции от свързаните с агути пептидни неврони към вентролатералната област на SCN, която също е цел за проекции на киспептин (Buijs et al., 2019). Отрицателните и положителните транскрипционни/транслационни обратни вериги за формиране на основният часовников механизъм се наблюдава при гризачите от методология за делеция на трансгенен ген. Експресията на часовников ген осцилира поради забавянето на обратната връзка, регулирана отчасти, чрез фосфорилиране на часовниковите протеини, които контролират тяхната стабилност, ядрено повторно влизане и транскрипционна комплексна формация (Welz и Benitah, 2019).

Синхронизиращи фактори на циркадната система и хронотерапия

Основните **синхронизиращи фактори** (Zeitgeber-и) на циркадната система включват **светлината от околната среда**, **мелатонина**, **приема на храна**, **локомоторната активност** и **кортизола**. Всички те са в пряка връзка с предмета на **хронотерапията**, която се стреми да използва времевите характеристики на физиологията за оптимизиране на терапевтичните резултати.

Циркадните ритми могат да бъдат модулирани по отношение на трите им основни параметъра:

- **Период (τ)** - продължителността на един цикъл
- **Амплитуда** - разликата между максималната и минималната активност
- **Фаза** - времето на настъпване на определено събитие в рамките на цикъла

Тези параметри могат да бъдат променени чрез **светлинни и нефотични стимули**, както и чрез множество **химични агенти**, които влияят върху биологичния часовник (Golombek et al., 2013).

Ролята на Zeitgeber-ите и фазовото преместване

Т. нар. **увличащ агент** (entraining agent) може да "нулира" или измести фазата на вътрешния часовник. В зависимост от времето на експозиция, циркадният ритъм може да бъде:

- **Фазово напреднал**
- **Фазово забавен**
- **Неповлиян** (при излагане в циркадно "нечувствителен" прозорец)

Коригирането на дневния модел на активност в съответствие с най-оптималното време на деня изисква прецизно управление на Zeitgeber-и (Duffy et al., 2015).

Фоточувствителност и ретинохипоталамичната връзка

Най-мощният външен Zeitgeber при хората е **цикълът светлина-тъмнина (LD цикълът)**. Светлината въздейства върху специфична популация **фоточувствителни ганглийни клетки** в ретината, съдържащи фотопигмента **меланопсин**. Тези клетки изграждат **ретинохипоталамичния тракт**, който предава сигнали директно към **супрахиазматичното ядро (SCN)** и други хипоталамични структури (Foster, 2020).

За разлика от тях, **пръчковидните и конусовидните фоторецептори** играят незначителна роля в циркадния фотичен вход.

Сензорни пътища и периферни модулатори

SCN получава също така **директна инервация** от множество сензорни зони като:

- **Ядрото на солитарния тракт**
- **Околокамерните органи**
- **Дъговидното (аркуатно) ядро**

Тези входове осигуряват информация относно **наличието на храна**, **поведенчески състояния** и **екологични стресови фактори**, които засягат циркадната физиология.

Мелатонин като вътрешен синхронизатор

Чрез **автономната нервна система** и по-точно **горните цервикални ганглии**, SCN контролира синтеза и секрецията на **мелатонин** от **епифизата**. Мелатонинът, от своя страна, действа обратно върху SCN чрез **мелатонинови рецептори**, затваряйки цикъла на регулация (Cardinali, 2017).

SCN също така контролира **вторични осцилатори** в почти всички органи и системи на тялото, чрез:

- Циркадни промени в мелатонин и кортизол
- Симпатикова инервация на периферни тъкани

Циркадни ритми и психо-емоционални състояния

Циркадните колебания не се ограничават само до соматични функции. Те оказват влияние и върху **умствените и емоционалните състояния**, включително:

- Състояния на **ступор**
- **Депресия**
- **Приповдигнатост**
- **Възбуда**

(Заки и др., 2018)

Роля на храненето като Zeitgeber и неговото влияние върху метаболизма

Циркадна регулация на приема на храна

Приемът на храна е един от ключовите **вътрешни Zeitgeber-и**, особено за периферните органи. Циркадните ритми влияят върху **времето на хранене** и свързаните с него **метаболитни процеси**, подготвяйки организма за ефективна употреба и съхранение на енергия. Това представлява форма на **предсказваща хомеостаза**, при която тялото се адаптира към бъдещи нужди (Buijs & Guerrero-Vargas, 2017). От своя страна, **сигналите, свързани с храненето**, имат синхронизираща функция върху циркадния часовник не само в периферията, но и в **SCN**. При хората, **загубата на синхрон** между времето на хранене и SCN е пряко свързана с развитието на **затлъстяване** и **метаболитни заболявания**. Влиянието на храненето се реализира чрез **хормон-чувствителни мозъчни области**, които се проектират към SCN, както и чрез **автономната нервна система**, осигуряваща сензорна обратна връзка (Espitia-Bautista et al., 2017).

Циркадна регулация на енергийния метаболизъм

Циркадната система регулира **енергийния метаболизъм** на много нива – от поведенчески модели като хранене и активност, до **клетъчни и молекулярни процеси**, като:

- Поглъщане и производство на метаболити
- Генна експресия
- Активност на метаболитни ензими
- Сърдечен ритъм и телесна температура (Méndez-Hernández et al., 2020)

Скелетната мускулатура като периферен циркаден часовник

Скелетната мускулатура функционира като една от най-големите **периферни часовникови системи** в организма. Изследвания при хора и гризачи показват, че **мускулният циркаден часовник** следва дневни модели, свързани не с LD цикъла, а с **цикъла на активност и почивка** (Gutierrez-Monreal et al., 2020; Kemler et al., 2020).

Нарушаването на този часовник води до:

- Нарушен глюкозен метаболизъм
- Инсулинова резистентност
- Намалена митохондриална функция

Физическите упражнения действат като **мощен модулатор** на мускулния метаболизъм и се считат за **ключова интервенция** при състояния като **саркопения** (Choi et al., 2020; Mirizio et al., 2020).

Регулация на кортизола и ролята на PVN

Циркадната ос: хипоталамус – хипофиза – надбъбречна жлеза

Циркадните промени в **кортизоловите нива** се контролират от **паравентрикуларното ядро (PVN)**, което активира **хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (HPA)**. Това се случва чрез:

1. **Освобождаване на кортикотропин-освобождаващ хормон (CRH)** от PVN в порталната циркулация

2. **Стимулация на аденохипофизата** за отделяне на адренокортикотропен хормон (ACTH)

3. **Стимулация на надбъбречната кора** за секреция на кортизол (или кортикостерон при гризачи) (Minnetti et al., 2020)

PVN също така осъществява **директна симпатикова проекция** към надбъбречната жлеза (Buijs et al., 2019).

Механизми за обратна връзка и стресова регулация

Регулацията се затваря чрез **обратна връзка**, медиирана от **глюкокортикоидни рецептори**, разположени в:

- Хипофизата
- Аркуатното ядро
- PVN
- Хипокампуса
  (McEwen et al., 1968; de Kloet et al., 1998)

Забележително е, че **PVN невроните**, които проектират към надбъбречната жлеза, **не изразяват глюкокортикоидни рецептори**, но са **модулирани от аркуатното ядро**, което реагира бързо на циркулиращите хормонални сигнали и коригира секрецията на кортикостерон (Leon-Mercado et al., 2017). Освен това, **минералкортикоидните (MR)** и **глюкокортикоидните (GR)** рецептори в аркуатното ядро **потискат стрес-индуцираното повишение** на кортикостерона, подчертавайки **ключовата роля на аркуатното ядро** в стресовата регулация и дневната модулация на глюкокортикоидите.

Схема на Циркадна регулация

1. Входна светлина (LD цикъл):

- → **Ретина (меланопсин-съдържащи ганглийни клетки)**
- → **Ретинохипоталамичен тракт → SCN (супрахиазматично ядро)**

2. SCN (главен часовник):

- → Регулира **епифизата → Мелатонин**
- → Регулира **PVN → ACTH → надбъбречни жлези → Кортизол**
- → Контролира **периферни часовници** в черен дроб, мускули и др.

3. Периферни Zeitgeber-и:

- **Хранене и физическа активност**
  → Сигнали към периферни органи
  → Обратна връзка към SCN чрез хормонални и нервни механизми

4. Кортизол:

- Служи както като изходен хормон, така и като обратна връзка към мозъчните центрове (PVN, аркуатно ядро и хипокампус).

ЦИКЪЛЪТ СЪН/БОДЪРСТВУВАНЕ И ЦЕЛ НА ХРОНОТЕРАПИЯТА

Изследването на циркадните ритми процъфтява през последните десетилетия, но приложението на хронобиологичните принципи в клиничната и терапевтичната медицина все още е в процес на развитие. Хронобиологията, като интегративна дисциплина в областта на физиологията и медицинските изследвания, позволява открития на нови терапевтични средства и методи, които се отнасят до централните механизми при различни заболявания. Цикълът сън/събуждане е надеждно индикатор на функцията на циркадния часовник при различни животински видове, включително хората (Фостър, 2020). Доказана е неговата ендогенност, благодарение на устойчивостта му при условия на постоянна среда. Този ритъм се регулира от гените на молекулярния часовник при бозайниците. При хората сънят и цикълът на събуждане се използват като маркери за системата за циркадна синхронизация в изолационни изследвания и в психиатрията. Леснотата на наблюдение на цикъла сън-събуждане допълнително подкрепя неговото използване като референтен ритъм при изследвания на денонощните ефекти от лекарства и за оценка на функционирането на циркадния часовник (Zaki et al., 2018).

Нарушаването на циркадния цикъл поради загуба на сън засяга всички основни системи в човешкото тяло. Хроничните промени в съня са свързани с множество сериозни здравословни проблеми, включително затлъстяване, диабет и невропсихиатрични заболявания. Епидемиологични проучвания показват, че прекъсването на цикъла сън/събуждане е свързано със сърдечно-метаболитни заболявания, включително резултати от изследвания върху ефектите на работата на смени (Chellappa et al., 2019; Rijo-Ферейра и Такахаши, 2019; Grandner, 2020). Кратката продължителност на съня е свързана с диабет, наддаване на тегло и нарушен контрол на апетита. Съкратеният сън и лошото му качество също са идентифицирани като рискови фактори за когнитивен спад, невродегенеративни заболявания, промени в настроението, депресия и други невропсихиатрични състояния (Brownlow et al., 2020; Ferini-Strambi et al., 2020). Има и все повече доказателства за връзката между съня и имунната функция, както и рак (Shilts et al., 2018; Daniel et al., 2020; Haspel et al., 2020; Иранзо, 2020).

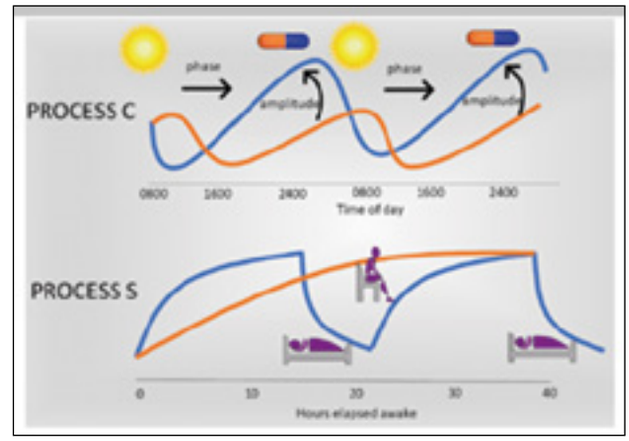
Сънотворни лекарства, включително хипнотици като бензодиазепини (БДЖ) и небензодиазепинови БДЖ рецепторни агонисти (золпидем, залеплон, езопиклон, известни още като Z-лекарства), имат ясно изразени хронофармакологични ефекти, които водят до временни промени в техните фармакологични профили (Golombek et al., 2015). Освен това, страничните ефекти на различни лекарства, включително тези, използвани при астма и респираторни заболявания, които

имат сънотворен ефект, трябва да се вземат под внимание, когато се планира времето на тяхното приемане.

Продължителността и организацията на съня при хората зависят основно от циркадната фаза и са регулирани чрез взаимодействието на хомеостатични и циркадни процеси, които действат както независимо, така и в допълващ начин. Хомеостатичният процес (процес S, за „сън“) води до сън, който заема приблизително една трета от всеки 24-часов цикъл, докато циркадният процес (процес C) свързва желанието за сън с дневните колебания на хормоните, програмирани от циркадния часовник. Двупроцесният модел на съня, предложен за първи път от Borbely през 1982 г., обяснява как хомеостатични и циркадни фактори регулират количеството и времето на съня (Borbely et al., 2016). Според този модел, нуждата от сън нараства по време на будност, благодарение на хомеостатичния процес S, докато циркадният процес C отразява циркадната модификация на бдителността. Теорията на Borbely гласи, че вероятността от будност и сън се редуват в циркадния режим. Хомеостатичният процес S е дефиниран като процес, насърчаващ съня, който непрекъснато се усилва по време на будност и е свързан с намалена интелектуална активност, бдителност и повишена сънливост/умора. По време на сън, особено в стадия на бавно вълнов сън, процесът S непрекъснато намалява (т.е. наляганeто на съня отслабва). За разлика от това, циркадният процес C (известен също като циркадния пейсмейкър) се проявява като почти 24-часова ендогенна осцилаторна вариация за склонност към сън.

Циркадният ритъм на синтезата и секрецията на епифизния мелатонин е тясно свързан със съня както при нормални, така и при слепи индивиди (Emens и Eastman, 2017). Секрецията на нощния мелатонин започва около 2 часа преди обичайното време за лягане и корелира с настъпилата вечерна сънливост. Няколко изследвания показват, че ендогенният мелатонин регулира циркадните механизми за склонност към сън при физиологични условия (Gobbi and Comai, 2018). Двупроцесният модел на регулиране на съня е полезен и за разбиране на начина, по който различни хронобиологични терапии действат, като насочват към хомеостатичния сън или към циркадната система. Манипулациите на цикъла сън-събуждане имат дълбок и бърз ефект върху депресивното настроение при 60% от подгрупите с афективни разстройства (Wirz-Justice и Бенедети, 2020). Терапевтичният ефект на сънното лишение е свързан с увеличаване на натиска на хомеостатичния сън, докато увеличаването на амплитудата и фазовото изместване на съня/безсънието също подобрява настроението (Wirz-Justice и Бенедети, 2020).

Ефект на хронотерапията при пациенти с депресия.



Схематично представяне на двупроцесния модел на регулиране на съня за период от два дни (сини линии: нормално; червени линии: пациенти с депресия). Хомеостатичният процес (S) представлява увеличаване на наляганeто на съня с изминалото време в будно състояние, както и разсейването му по време на сън. Циркадният процес (C) следва времето на деня и се характеризира с неговия ендогенен период, фаза и амплитуда. Хронотерапията (светлина сутрин, мелатонин вечер) въздейства предимно върху процес C, а не върху процес S. Ниското натрупване на процес S може да се увеличи чрез лишаване от сън (долния панел).

Множество изследвания показват, че нарушаването на съня и събуждането има важен принос към невропатологията. Съннata депривация (Ooms et al., 2014) или нарушения в бавния сън (Ju et al., 2017) са доказано свързани с повишаване на нивата на цереброспиналната течност (CSF) и амилоид β (Ab)1–42 и Ab1–40, съответно. Тази редукция може да бъде предотвратена чрез една нощ сън при пациенти с безсъние. Подобни резултати бяха наблюдавани при мишки, при които лишаването от сън води до повишаване на Ab пептидите в интерстициалната течност на мозъка (Kang et al., 2009). „Глимфатната хипотеза“ (Iliff et al., 2012) твърди, че активно движение на течности, подобно на лимфния поток, се осъществява в мозъчното извънклетъчно пространство, задвижвано от периваскуларни астроцити, които са обогатени с аквапорин-4. Този процес е отговорен за обмена на течности между параартериалните и паравенозни пространства. Обменът на разтворени вещества между CSF и интерстициалната течност е най-интензивен по време на бавновълновия сън, когато кортикалното интерстициално пространство се увеличава с повече от 60%, осигурявайки път с ниско съпротивление за движение на CSF и интерстициална течност в мозъчния паренхим (Iliff et al., 2012; Wardlaw et al., 2020). Това нарушаване на процеса е характерно за стареенето на човешкия мозък. Различни неврологични заболявания като инсулт, травматично мозъчно увреждане и Алцхаймерова болест (AD) са свързани с дисфункция на глимфатната система (Boespflug и Iliff, 2018).

През последните години се наблюдава значително разширяване на разработването и използването на мултимодални сензори и технологии за наблюдение на съня и циркадните ритми. Тези технологии позволяват прецизно наблюдение на съня, като генерират огромно количество мултисензорни данни, които имат потенциал за приложения в широкомащабни епидемиологични изследвания, свързващи моделите на съня с различни болести, както и в уелнес приложения (Perez-Pozuelo et al., 2020).

Някои основни понятия за хронофармакология

Традиционно, доставката на лекарства означава просто приемане на химическо вещество, което се абсорбира предсказуемо от червата или от мястото на инжектиране. Целта на съвременните доставки на лекарства е постигането на непрекъснато и константно ниво на активното вещество в организма (нулев ред). Въпреки това, отговорът на лекарствата в живите организми не е от „нулев ред". Те са част от динамични системи с предсказуеми цикли на резонанс, които изискват различни количества лекарство при различни моменти от циркадния цикъл, за да се максимизират желаните ефекти и минимизират нежеланите.

Медицинската хронобиология разглежда механизмите на периодични влияния върху здравето и болестите (Фостър, 2020). Хронопатологията се занимава с изследване на биологичните ритми в болестните процеси и събитията, свързани с болестта и смъртта. Хронофармакологията е дисциплината, която изучава ефектите на лекарствата в зависимост от биологичното време (Dallmann et al., 2016; Ballesta et al., 2017; Winter и Soehnlein, 2018; Ohdo et al., 2019).

При прилагането на лекарства, трябва да се вземат предвид два основни фактора:

1. **Циркадни промени в бионаличността на лекарството** (хронофармакокинетика).
2. **Циркадни промени в чувствителността към лекарството** (хронестезия).

Клиничната хронофармакология (или хронотерапия) е метод за целенасочено регулиране на дозировката на лекарства, така че тя да съответства на циркадните ритми на пациента, с цел оптимизиране на терапевтичните резултати и минимизиране на нежеланите ефекти. Черният дроб играе ключова роля в метаболизирането на лекарства и токсини, и е важен фактор за проучванията в фармакологията и токсикологията, свързани с циркадни ефекти върху транскрипцията и ензимната активност (Zmrzljak и Rozman, 2012; Ballestri et al., 2016).

Този раздел на текста разглежда значението на циркадните ритми за фармакокинетиката и фармакодинамиката на различни лекарства. Например, се посочва, че времето на прием на лекарства като статини и инсулин може да повлияе на тяхната ефективност. Допълнително се обсъждат и хронотерапевтичните стратегии за лечение на сърдечно-съдови заболявания и рак, които предвиждат прилагането на лекарства по определени циркадни часове за постигане на максимален ефект.

Мелатонин – Хронобиотик прототип

Лекарствата, които пряко влияят на циркадната фаза и по този начин регулират биологичния часовник, се наричат хронобиотици. Те представляват обещаваща линия на изследване за лечение на циркадни разстройства, особено когато не водят до нежелани странични ефекти. Терминът „хронобиотик" е въведен в началото на 70-те години на 20-ти век и широко се използва за лекарства, които засягат физиологичната регулация на биологичното време, а по-конкретно, тяхната способност да възстановяват или стабилизират десинхронизирани циркадни ритми, както в краткосрочен, така и в дългосрочен план, или да предотвратяват такива нарушения под въздействието на околната среда (Доусън и Армстронг, 1996). Величината и посоката на фазовите промени зависят от фазата на циркадния период, в която се прилагат тези съединения, което води до изразени промени в поведението на ритмите. Например, мелатонинът, приложен сутрин, забавя фазата на циркадните ритми, докато когато се дава вечер, напредва фазата. През по-голямата част от деня прилагането на мелатонин не оказва влияние върху фазата на биологичния часовник (крива на фазовата характеристика). Изискванията за идеалния хронобиотик са обобщени по-долу.

Идеален хронобиотик

1. Ефикасност за възстановяване и стабилизиране на телесните ритми

- Възстановяване на свойствата на ритмите (акрофаза, амплитуда).
- Коригиране на модела на вътрешна синхронизация.

2. След коригиране на изразяването на ритъма

- Не предизвиква свръхкорекция.
- Не води до прекомерно изразяване или подизразяване на друг ритъм.
- Не причинява вътрешна десинхронизация.

3. Способност за синхронизиране на много телесни ритми

- Сред тях: вътрешна синхронизация.
- С околната среда.

Идеалният хронобиотик трябва да показва ефикасност за възстановяване и стабилизиране на телесните ритми, да не предизвиква свръх- или подкорекция на ритмите и да има капацитет да поддържа вътрешна синхронизация, както и синхрон с околната среда.

Мелатонинът е прототип на хронобиотик, който играе основна роля в координирането на циркадната ритмичност (Pevet et al., 2017). Секрецията на мелатонин е „ръка“ на биологичния часовник, тъй като тя реагира на сигнали от супрахиазматичното ядро (SCN) и показва състоянието на часовника в две основни области: фаза (т.е. времето на вътрешния часовник спрямо външното часовниково време) и амплитуда (Arendt, 2018). Мелатонинът също така е химически код на нощта – колкото по-дълга е нощта, толкова по-голяма е продължителността на секрецията му. При повечето видове бозайници този модел на секреция служи като времева реплика за сезонните ритми (Кларк и Карати, 2013). Производството на мелатонин в епифизата се контролира от сложна нервна система, произхождаща от хипоталамуса (PVN) и завършваща в симпатичния цервикален ганглий. Постганглионарните симпатикови нервни окончания в горния цервикален ганглий освобождават норепинефрин в епифизната жлеза, което задейства синтеза на мелатонин чрез взаимодействие с β- (основно) и α-адренорецептори на мембраната на епифизните клетки. Поради високата си дифузия, мелатонинът не се съхранява в епифизата и се освобождава веднага след производството му (Tan et al., 2018). Структурите, които регулират циркадните ритми, са описани като SCN-мелатониновата верига (Tan et al., 2018). Тази верига включва меланопсин-съдържащи ганглийни клетки на ретината, ретинохипоталамичния тракт, SCN, PVN, симпатичните цервикални ганглии и епифизната жлеза. Ритъмът на мелатонин, чрез обратна връзка, влияе на SCN, а неговите нива в цереброспиналната течност и кръвта са циркадни и тясно синхронизирани с околната среда и LD цикъла. Наистина, циркадното производство на мелатонин в епифизата е ограничено до тъмната фаза на LD цикъла във всички видове бозайници. Важно е да се отбележи, че мелатонинът винаги се произвежда през нощта, независимо от дневния модел на активност/почивка на видовете, показвайки силната му връзка с външния фотопериод. Производството на мелатонин е свързано с високи и ниски концентрации в кръвта през нощта и деня, съответно, като мелатонинът има способността да синхронизира циркадните ритми на различни органи и техните функции (Arendt, 2019). Мелатонинът влияе на циркадните часовници и неговият ефект върху тях е времево зависим. Ежедневното приложение на мелатонин при плъхове измества фазата на циркадния часовник и това изместване може да обясни ефекта му върху съня при хора. Непрякото доказателство за такава физиологична роля идва от клинични проучвания върху слепи субекти, които показват свободно протичащи циркадни ритми и които са лекувани с мелатонин (Skene и Arendt, 2007). Преки доказателства за тази хипотеза са предоставени чрез демонстрацията, че кривата на фазовия отговор за мелатонин е обратно на тази на светлината (Lewy, 2010).

Мелатонинът упражнява различни физиологични ефекти, включително влияние върху съня, вазомоторния контрол, надбъбречната функция, антивъзбуждащи действия, имуномодулация, противовъзпалителни свойства, антиоксидантни действия и енергиен метаболизъм, като същевременно повлиява митохондриалните функции (Hardeland et al., 2011; Cardinali, 2019b). Хронобиотичното действие на мелатонина се медиира чрез рецептори, идентифицирани в ЦНС и периферията (Dubocovich et al., 2010). Рецепторите MT1 и MT2 принадлежат към суперсемейството на G-протеин-свързани рецептори, а по-скорошни изследвания включват GPR50 в подсемейството на мелатониновите рецептори (Cecon et al., 2017).

Мелатонинът също така участва в разнообразни физиологични функции, като доказателства показват, че той се произвежда в митохондриите на почти всички клетки (Tan and Reiter, 2019). Освен че показва продължителността на нощта, мелатонинът подобрява елиминирането на свободните радикали, имунния отговор и притежава цитопротективни свойства (Cardinali, 2019a).

Заключение:

Мелатонинът е мощен хронобиотик с лек хипнотичен ефект. Дневни дози от 2-5 mg мелатонин регулират фазата на циркадния часовник и поддържат синхронизирането на циркадните ритми към 24-часов цикъл при зрящи хора (Lewy, 2010). За пациенти със свободно протичащи ритми, като слепи индивиди, мелатонинът стабилизира или синхронизира цикъла на сън/събуждане до 24-часов период, подобрявайки съня и настроението (Skene и Arendt, 2007). Мета-анализите подкрепят употребата на мелатонин

Бъдещето на хронотерапията

Ключова пречка за широкото приложение на хронотерапията е, че хората се различават помежду си по времето на своите вътрешни часовници. Това означава, че всеки индивид има различна „фаза на обучение“, което е в основата на различните „хронотипове“. Тези хронотипове могат да бъдат разпределени между ранни (сутрешни хронотипове) и късни (вечерни) хронотипове (Roenneberg et al., 2007). Освен това, ендогенният човешки циркаден период (τ) не е стабилна черта и зависи от множество вътрешни и външни фактори. Те включват генетика (Stothard et al., 2017), възраст и пол (Roenneberg et al., 2007), сезонни влияния (Hsu et al., 2015), излагане на светлина (Allebrandt et al., 2014; Dallmann et al., 2016; Stothard et al., 2017) и часовата зона (Roenneberg et al., 2007). Следователно, за оптимизиране на терапевтичните интервенции е необходим инструмент за лесна диагностика и обективно измерване на вътрешното време на индивида във всеки един момент.

Текущи подходи за оценка на вътрешното време

Съвременните методи за оценка на вътрешното време обикновено се основават на въпросници, което ги прави необективни, или са твърде обемисти и скъпи, изискващи многократни измервания при контролирани условия, като например измерване на началото

на мелатониновото ниво (DLMO). Всъщност, DLMO е настоящият златен стандарт за оценка на циркадната фаза (Facer-Childs et al., 2020). Поради това, че светлината потиска секрецията на мелатонин, измерванията трябва да се извършват при условия на слаба осветеност и на кратки интервали (на всеки 30–60 минути за период от 5–6 часа), което прави този метод труден за използване в клиничната практика.

Нови подходи и технологични напредъци

В две интересни технически статии е разгледан напредъкът в научната област, свързан с измерване на циркадната фаза. Wu и колеги използват хибриден подход, комбиниращ епидермисни проби от дълбоко фенотипиране на 20 индивида с данни от повече от 200 човешки субекта, за да идентифицират биомаркери на циркадната фаза (Wu et al., 2018). Чрез алгоритъм (циклично подреждане по периодични структури – CYCLOPS) за реконструиране на времевия ред на пробите, авторите открили стотици гени, които са свързани с циркадната фаза, а експресията на 29 биомаркерни гени би могла точно да предскаже циркадната фаза на организма в рамките на 3 часа (Wu et al., 2018).

Друг скорошен подход, прилаган в изследванията, е циркадната метаболомика (Minami et al., 2009; Brown, 2016; Malik et al., 2020). Високопроизводителните технологии позволяват едновременно наблюдение на множество динамични клетъчни събития във времето, като генна експресия и метаболитни процеси. Тези технологии предоставят по-добро разбиране за това как различни клетъчни събития и биохимични процеси са свързани със здравето и болестите. Циркадната метаболомика изследва 24-часовия метаболом и е разкрита за различни тъкани и метаболитни пътища в човешки серум, слюнка, дъх и урина (Minami et al., 2009; Brown, 2016; Malik et al., 2020). Тези изследвания показват, че циркадни ритми преобладават в почти всички тъкани и метаболитни пътища и са управлявани от вътрешни биологични часовници.

Перспективи за персонализираната терапия

Метаболитните ритми и циркадните процеси могат да играят съществена роля в персонализираната терапия за метаболитни заболявания. Напредъкът в циркадната метаболомика предоставя нови възможности за откритие на потенциални лекарства, които влияят на часовниковата модулация на метаболитната функция. С нарастващото разбиране за динамиката на циркадните процеси в тъканите и метаболизма, персонализираната терапия може да бъде оптимизирана, като се вземат под внимание индивидуалните циркадни особености на пациента.

Заключение

Напредъкът в измерванията на вътрешното време на организма, както чрез генни биомаркери, така и чрез циркадната метаболомика, дава възможност за значителни иновации в хронотерапията. Технологиите, които позволяват по-точно диагностициране на циркадната фаза и метаболитни процеси, ще открият нови перспективи за персонализирано лечение и управление на метаболитни заболявания, като се вземат предвид индивидуалните особености на хронотиповете и биологичните ритми на всеки човек.

Литература:

1. Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Konopka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, et al. P-Element Transformation With Period Locus DNA Restores Rhythmicity to Mutant, Arrhythmic Drosophila Melanogaster. Cell (1984) 39:369–376. doi: 10.1016/0092-8674(84)90015-1

2. Vosshall L, Price J, Sehgal A, Saez L, Young M. Block in Nuclear Localization of Period Protein by a Second Clock Mutation, Timeless. Science (1994) 263:1606–1609. doi: 10.1126/science.8128247

3. Lee JY, Lee MS, Lee JS, Halberg FE, Halberg J, Schwartzkopff O, et al. A Tribute to Franz Halberg, MD. Hypertension (2015) 66:1090–1092. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06338

4. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of Circadian Rhythms in Health and Disease. Genome Med (2019) 11:82. doi: 10.1186/s13073-019-0704-0

5. Masri S, Sassone-Corsi P. The Emerging Link Between Cancer, Metabolism, and Circadian Rhythms. Nat Med (2018) 24:1795–1803. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8

6. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. Trends Cell Biol (2014) 24:90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002

7. Schibler U, Sassone-Corsi P. A Web of Circadian Pacemakers. Cell (2002) 111:919–922. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01225-4

8. Hannay KM, Forger DB, Booth V. Seasonality and Light Phase-Resetting in the Mammalian Circadian Rhythm. Sci Rep (2020) 10:19506. doi: 10.1038/s41598-020-74002-2

9. Stothard ER, McHill AW, Depner CM, Birks BR, Moehlman TM, Ritchie HK, et al. Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle Across Seasons and the Weekend. Curr Biol (2017) 27:508–513. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.041

10. Allen AE. Circadian Rhythms in the Blind. Curr Opin Behav Sci (2019) 30:73–79. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.06.003

11. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular Mechanisms and Physiological Importance of Circadian Rhythms. Nat Rev Mol Cell Biol (2020) 21:67–84. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2

12. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, et al. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. Front Physiol (2019) 10:682. doi: 10.3389/fphys.2019.00682

13. Panda S. Circadian Physiology of Metabolism. Science (2016) 354:1008–1015. doi: 10.1126/science.aah4967

14. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and

efferent projections. Brain Res (2001) 916:172–191.

15. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cell Mol Life Sci (2014) 71:2997–3025.

16. Akerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. Occup Med (Lond) (2003) 53:89–94.

17. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Kantermann T, et al. Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. Chronobiol Int (2014) 31:731–740.

18. Anafi RC, Francey LJ, Hogenesch JB, et al. CYCLOPS reveals human transcriptional rhythms in health and disease. Proc Natl Acad Sci U S A (2017) 114:5312–5317.

19. Arafa K, Emara M. Insights about circadian clock and molecular pathogenesis in gliomas. Front Oncol (2020) 10:199.

20. Arendt J. Approaches to the pharmacological management of jet lag. Drugs (2018) 78:1419–1431.

21. Arendt J. Melatonin: countering chaotic time cues. Front Endocrinol (Lausanne) (2019) 10:391.

22. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med Rev (2017) 34:10–22.

23. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, et al. Systems chronotherapeutics. Pharmacol Rev (2017) 69:161–199.

24. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, et al. The role of nuclear receptors in the pathophysiology, natural course, and drug treatment of NAFLD in humans. Adv Ther (2016) 33:291–319.

25. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. Science (2010) 330:1349–1354.

26. Boespflug EL, Iliff JJ. The emerging relationship between interstitial fluid-cerebrospinal fluid exchange, amyloid-beta, and sleep. Biol Psychiatry (2018) 83:328–336.

27. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res (2016) 25:131–143.

28. Brown SA. Circadian metabolism: from mechanisms to metabolomics and medicine. Trends Endocrinol Metab (2016) 27:415–426.

29. Brownlow JA, Miller KE, Gehrman PR. Insomnia and cognitive performance. Sleep Med Clin (2020) 15:71–76.

30. Budkowska M, Lebiecka A, Marcinowska Z, et al. The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people. Thromb Res (2019) 182:79–88.

31. Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. Science (2010) 330:379–385.

32. Buijs RM, Guerrero-Vargas NN. Synchrony between suprachiasmatic nucleus-driven signals and the light/dark cycle is essential for liver homeostasis. Hepatology (2017) 65:2110–2112.

33. Buijs FN, Guzman-Ruiz MA, Leon L, et al. Suprachiasmatic nucleus interaction with the arcuate nucleus; essential for organizing physiological rhythms. eNeuro (2017) 4.

34. Buijs RM, Guzmán-Ruíz MA, Méndez-Hernández R, et al. The suprachiasmatic nucleus: a responsive clock regulating homeostasis by daily changing the setpoints of physiological parameters. Auton Neurosci (2019) 218:43–50.

35. Burgess HJ, Emens JS. Drugs used in circadian sleep-wake rhythm disturbances. Sleep Med Clin (2018) 13:231–241.

36. Cardinali DP. Autonomic Nervous System. Basic and Clinical Aspects, Springer International Publishing Switzerland.

37. Cardinali DP. Are melatonin doses employed clinically adequate for melatonin-induced cytoprotection? Melatonin Res (2019) 2:106–132.

38. Cardinali DP. Melatonin as a chronobiotic/cytoprotector: its role in healthy aging. Biol Rhythm Res (2019) 50:28–45.

39. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. Br J Pharmacol (2017) 175:3263–3280.

40. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. Trends Endocrinol Metab (2019) 30:767–779.

41. Chen S, Fuller KK, Dunlap JC, et al. A pro- and anti-inflammatory axis modulates the macrophage circadian clock. Front Immunol (2020) 11:867.

42. Choi Y, Cho J, No MH, et al. Re-setting the circadian clock using exercise against sarcopenia. Int J Mol Sci (2020) 21:3106.

43. Clarke IJ, Caraty A. Kisspeptin and seasonality of reproduction. Adv Exp Med Biol (2013) 784:411–430.

44. Claustrat B, Leston J. Melatonin: physiological effects in humans. Neurochirurgie (2015) 61:77–84.

45. Dai J, Swaab DF, Buijs RM. Distribution of vasopressin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) fibers in the human hypothalamus with special emphasis on suprachiasmatic nucleus efferent projections. J Comp Neurol (1997) 383:397–414.

46. Dai J, Van Der Vliet J, Swaab DF, et al. Postmortem anterograde tracing of intrahypothalamic projections of the human dorsomedial nucleus of the hypothalamus. J Comp Neurol (1998) 401:16–33.

47. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy. Trends Mol Med (2016) 22:430–445.

48. Daniel LC, van Litsenburg RRL, Rogers VE, et al. A call to action for expanded sleep research in pediatric oncology: a position paper on behalf of the international psycho-oncology society pediatrics special interest group. Psychooncology (2020) 29:465–474.

49. Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics—drugs that shift rhythms. Pharmacol Ther (1996) 69:15–36.

50. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr Rev (1998) 19:269–301.

Съотношението между циркаден часовник и туморна биология

Експресионните модели на циркадните гени показват променливост в различните видове тумори. На молекулно ниво BMAL1 и CLOCK произвеждат цикли, които действат като транскрипционни фактори, регулиращи ключови генни процеси. Циклите на CLOCK и BMAL1 взаимодействат с E-box елементи (CACGTG) в гените **PER** (период) и **CRY** (криптохром), като регулират циркадната транскрипция. CRY и PER формират хетеродимери, които не взаимодействат с казеин киназа Iε (CKIε) и се преместват в ядрото, инхибирайки BMAL1/CLOCK-контролираната транскрипция (Shearman et al., 2000).

Генна организация на основния циркаден часовник

BMAL1 и CLOCK съдържат два домейна, които взаимодействат със специфични елементи (E-box) в гените **PER**, **CRY**, **REV-ERBα** и **RORα**, които влияят положително върху циркадната транскрипция. **PER** и **CRY** образуват хетеродимери, които взаимодействат с CKIε, като се преместват в ядрото, и по този начин негативно регулират BMAL1/CLOCK транскрипцията. **RORα** и **REV-ERBα** активират и потискат транскрипцията на **BMAL1** чрез конкурентно взаимодействие с отговорните елементи (ROREs) върху промотора на **BMAL1**.

Връзка между циркадните гени и рак

Измененатa експресия на циркадните гени е тясно свързана с възникването и развитието на рак. Например, за мозъчни тумори, експресията на CLOCK се увеличава значително в висококачествени глиомни клетки в сравнение с нискостепенни глиоми и неглиоми. Това може да се дължи на намалената експресия на miR-124, която регулира РНК експресията (Chen et al., 2013; Li A. et al., 2013). В едно проучване, експресията на **PER2** и **BMAL1** значително намалява в OSCC тумори, оценени чрез количествена обратна транскрипция PCR (RT-qPCR) и имунохистохимия (Xiong et al., 2018). Същото се наблюдава в сквамозните клетки при карцином на главата и шията (HNSCC) и при назофарингеален карцином (Hou et al., 2020; Hsu et al., 2012; Rahman et al., 2019).

Нивата на **CLOCK**, **PER1**, както и **CRY**, също са намалени при HNSCC. В сравнение с нормална кожа, при пациенти с кожен меланом (SKCM) се наблюдава значително понижено регулиране на експресията на **BMAL1**, **CRY1**, **CRY2**, **PER1**, **PER2** и **PER3**, като едновременно с това има повишена експресия на **CLOCK** (de Assis et al., 2018). Подобен модел се наблюдава и при пациенти с аденокарцином на дебелото черво (COAD) (Fuhr et al., 2018; Krugluger et al., 2007; Nielsen et al., 2019). В тъканни проби от фоликуларен рак на щитовидната жлеза (FTC) и папиларен рак на щитовидната жлеза (PTC), се наблюдава повишение на **BMAL1** и **PER3**, а нивата на **CLOCK** и **CRY2** са намалени в сравнение с доброкачествени тъкани (Malaguarnera et al., 2020). Само в щитовидната жлеза, нивото на **PER1** намалява, докато експресията на другите циркадни гени се увеличава. При рак на ендометриума, **PER2** се регулира възходящо почти 15 пъти, както и при тумори на хранопровода с метастази (Li et al., 2016). Експресията на **CLOCK** се увеличава значително при рак на гърдата, като повишената експресия на диференциран ембрионален хондрогенен ген 1 (DEC1) се свързва с увеличена експресия на естрогенния рецептор **ERα**, който регулира транскрипцията на **CLOCK** (Xue et al., 2020). В същото време, експресията на **BMAL1**, **PER** и **CLOCK** намаляват. В предишни изследвания свръхекспресията на **DEC1** при рак на хранопровода, OSCC и панкреатичен дуктален карцином също показва свързано увеличение на експресията на **MIC-1**, p53-активиран апоптозен фактор, който пречи на клетъчната апоптоза, като раковите клетки стават обезсмъртени (Wu et al., 2012; Xu et al., 2012).

Нарушения в експресията на циркадни гени и прогноза

Измененатa експресия на циркадните гени има голямо значение за прогнозата и преживяемостта на пациентите с рак. Например, при пациенти с **ACC** или **COAD**, по-ниски нива на **BMAL1** (ARNTL) са свързани с по-висок процент на преживяемост за пет или 10 години,

Експресията на циркадните гени се променя при различни видове рак и тези промени са свързани с туморната биология и прогнозата. Различията в експресията на CLOCK, PER, BMAL1, CRY и други циркадни гени показват, че нарушаването на циркадните ритми е фактор за прижеваемост при различни нива на ARNTL експресия в различни видове рак

Анализ за преживяемост при различни тумори в зависимост от нивата на ARNTL

ACC (Аденокарцином на надбъбречната кора)

В анализа за **ACC** , пациентите с високи нива на ARNTL експресия показват значително по-нисък процент на преживяемост в сравнение с тези с ниски нива на ARNTL. Това се потвърдило чрез **Log-rank тест**, с p стойност 0.037. Значимостта е следната: n(high)=38, n(low)=38.

SKCM (Меланом на кожата)

За **SKCM** , преживяемост при пациенти с високи нива на ARNTL е по-ниско от това при пациенти с ниски нива, но разликата не е статистически значима (p=0.0038). Това предполага, че ARNTL може да играе роля в прогнозата на този тип рак, но трябва да се проведат допълнителни изследвания. Броят на участниците е: n(high)=229, n(low)=229.

BLCA (Рак на пикочния мехур)

В **BLCA** , разликата в оцеляването между групите с високи и ниски нива на ARNTL не е статистически значима (p=0.6), което показва, че ARNTL вероятно няма съществено влияние върху оцеляването на пациентите с този тип рак. Участниците в групите са:

n(high)=201, n(low)=201.

COAD (Рак на дебелото черво)

При **COAD** , разликата в оцеляването между групите с високи и ниски нива на ARNTL показва слаб тренд за разлика, но статистическата значимост не е постигната (p=0.14). Това показва, че ARNTL може да не бъде основен фактор за прогнозата на този тип рак. Броят на участниците е: n(high)=135, n(low)=134.

KIRP (Рак на бъбречния папиломатозен тумор)

При **KIRP** , разликата между групите с високи и ниски нива на ARNTL не е статистически значима (p=0.072), което подсказва, че този ген може да не е толкова важен за прогнозата при пациентите с бъбречен рак. Участниците в групите са: n(high)=141, n(low)=141.

LUSC (Плоскоклетъчен карцином на белия дроб)

В **LUSC** , разликата между групите с високи и ниски нива на ARNTL също не е статистически значима (p=0.54), което означава, че ARNTL вероятно няма влияние върху оцеляването при пациенти с този тип рак. Участниците в групите са: n(high)=241, n(low)=240

Тези резултати показват, че ARNTL може да има значение в някои видове рак, като **ACC** и **SKCM**, но при други видове рак, като **BLCA**, **COAD**, **KIRP** и **LUSC**, не се наблюдават статистически значими различия в преживяемостта , свързани с нивото на ARNTL. Необходима е по-нататъшна изследователска работа, за да се потвърдят тези наблюдения и да се установи механизмът, чрез който ARNTL може да влияе на оцеляването при рак.

Степента на преживяемост при различни нива на BMAL1 TPM в различни видове рак

Ниското ниво на **BMAL1 TPM** е свързано с висока обща степен на преживяемост при пациенти с **ACC** и **COAD** . Това показва, че при тези типове рак, ниските нива на **BMAL1** могат да бъдат положителен предсказател за оцеляването. Обратно, високото ниво на **BMAL1 TPM** е свързано с висока степен на преживяемост при **SKCM** и **KIRP** (Фигура 2B). Тези резултати подчертават, че **BMAL1** може да играе различни роли в зависимост от типа рак, като в някои случаи високи нива на **BMAL1** могат да бъдат благоприятни за прогнозата.

BLCA и LUSC

При **BLCA** и **LUSC** , експресията на **BMAL1** не показва статистически значими резултати за преживяемоста на пациентите, което предполага, че при тези типове рак **BMAL1** може да не играе ключова роля в прогнозата на пациентите.

Ролята на циркадните гени в туморната биология

Тези открития сочат към факта, че нивата на циркадните гени играят различни роли в различни видове тумори. Разбирането на тяхната модулираща роля може да бъде от полза за подобряване на стратегиите за лечение и прогнозиране на резултатите при пациенти с рак. Въпреки тези резултати, все още съществуват някои въпроси, които изискват допълнителни изследвания, като например колебанията в експресията на циркадните гени в туморите.

Тестване на експресията на BMAL1

Беше тествана експресията на **BMAL1** в различни моменти от време при пациенти с **плоскоклетъчен карцином на езика (TSCC)**, след като е била синхронизирана с дексаметазон (Tang et al., 2017). Резултатите показват, че експресията на **BMAL1** показва стабилна циклична флуктуация в **TSCC**. Това предполага, че експресията на **BMAL1** следва циркадния ритъм дори в туморни клетки.

Влияние на циркадния ритъм в туморни клетки

BMAL1 показва феномен на нулиране на циркадния ритъм, който се отразява чрез по-къса фаза и намалена амплитуда на трептене в миши туморни клетъчни линии на млечната жлеза. В допълнение, нивата на **PER1** разкриват циркаден ритъм с 2,5-кратна амплитуда на трептене в сравнение с нормалните тъкани. Въпреки това, при тумори на черния дроб, максималната експресия на **PER1** и **PER2** се забавя с 4 часа ежедневно. Амплитудата на трептене на ритмичната експресия на **CRY1** намалява с 5 пъти при тумори, а на **BMAL1** с 50 пъти (Yang et al., 2009).

Тези изследвания предполагат, че циркадните гени могат да бъдат специфични за различни видове рак. Циркадният период на тези гени може да се стартира отново, което е свързано с последващи хронотерапии. Разбирането на тези механизми може да доведе до нови възможности за лечение на рак, като се използва манипулацията на циркадните ритми.

Биологични активности в тъканите на тумора, характерни за циркадните ритми

Циркадните ритми имат важна роля в регулирането на клетъчните процеси, като тези ритми в туморните тъкани показват различия в сравнение с нормалните тъкани. Туморните клетки проявяват различно поведение по отношение на клетъчната пролиферация и циркадните ритми. Например, в костния мозък, най-високата скорост на клетъчно разпространение достига пикове през втората половина на нощта до ранното утро, докато туморните клетки пролифират най-активно през първата половина на нощта. Това е резултат от синхронната прогресия на циклични събития в клетките.

Циркадни вариации в клетъчната пролиферация и сигнализация

Колебанията в сигнализирането на тромбоцитния

растежен фактор (PDGF) могат да модулират експресията на регулаторите на клетъчния цикъл, което води до преход от клетъчно покой към пролиферация (Nakagawa et al., 2008). Това предоставя възможност за фазово специфично прилагане на химиотерапевтични агенти, като антимитотични лекарства, които могат да се прилагат по време на специфични етапи от клетъчния цикъл (например, G2/M фаза), когато циркадният ритъм е синхронизиран с клетъчната активност.

Влиянието на циркадните ритми върху клетъчната пролиферация и апоптоза

Проучванията показват, че циркадните гени играят роля в регулирането на пролиферацията на клетките, като например гена **Ki-67**, който е регулатор на клетъчната пролиферация. В туморите, циркадното нулиране на **PER1** води до увеличаване на **Ki-67** и ускорена клетъчна пролиферация (Ye et al., 2015). Освен това, циркадните часовници регулират апоптозата, като променената циркадна организация на **BCL-2** онкогена служи като регулатор на програмираната клетъчна смърт и целево място за γ-лъчение (Granda et al., 2005).

Циркадните ритми и ДНК синтез в туморни клетки

Синтезата на ДНК в туморните клетки води до различия в циркадните ритми, свързани с модулацията от **AG1295**, чиито иРНК се натрупва почти по време на активния период на ДНК синтеза (Nakagawa et al., 2008). **Теломеразата**, важен ензим за поддържане на дължината на теломерите, също е регулирана от циркадния часовник, осигурявайки клетъчна вечност в туморните клетки чрез промяна на циркадния ритъм (Sulli et al., 2019).

Циркадните ритми и увреждането на ДНК

Циркадните генни регулатори като **PER1** играят ключова роля в възстановяването на ДНК увреждания. **PER1** участва в спирането на клетъчния цикъл по време на **G1/S** и **G2/M** фази чрез инхибиране на циклин-зависимата киназа (CDK) регулаторната мрежа (Fu et al., 2016). При рак, нарушаването на циркадните гени води до неправилни клетъчни отговори на увреждания на ДНК, което може да окаже влияние върху ефективността на химиотерапията, включително хронотерапията.

Циркадни ритми и метаболизъм на туморните клетки

Туморните клетки преорганизират своя метаболизъм, за да осигурят постоянна доставка на метаболити за генериране на нова биомаса. Това води до увеличаване на аеробната гликолиза и липогенеза, които показват циркадни ритми. Например, пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL) показват високи циркулиращи нива на пируват и глутамат в кръвта си (Padmanabhan and Billaud, 2017). Това също е свързано с променените поведение на гликолизата и окислителното фосфорилиране в клетъчни линии на колоректален рак (Fuhr et al., 2018).

Хронотерапия и лечение на рак

Циркадните ритми са тясно свързани с метаболитната активност на туморните клетки и могат да се използват за оптимизиране на химиотерапевтичните стратегии. Например, насочването към **KMT2D**, който активира **PER2** чрез суперенхансерно активиране, може да бъде използвано за инхибиране на гликолизата като стратегия за лечение на рак (Alam et al., 2020).

Хронобиология на ракови заболявания в черния дроб и червата

Циркадните ритми са биологични процеси, които протичат в цикъл от приблизително 24 часа. Те синхронизират клетъчната физиология с външната среда, осигурявайки координирана физиологична активност както в тъканите, така и между различни тъкани в тялото. Циркадните ритми се генерират и поддържат от ендогенния биологичен часовник, разположен в супрахиазматичното ядро (SCN) на хипоталамуса при бозайниците, като те се влияят от външни стимули, наречени Zeitgebers (времедари на немски: time-giver). Най-силният Zeitgeber е светлината, но други фактори като физическа активност, социални взаимодействия и хранене също могат да повлияят на циркадния ритъм (1, 2).

Ролята на светлината и Zeitgebers в циркадния ритъм

Циркадният период при хората е приблизително 24 часа и 11 минути. Сутрешната светлина е критична за стартиране и синхронизиране на биологичния часовник, за да се предотврати отклонение във времето на вътрешния часовник. Светлината се получава от фоточувствителни ганглийни клетки в ретината, които предават информацията към SCN чрез ретинохипоталамичния тракт. Тази информация влияе върху времето на невронното активиране и експресията на основните часовникови гени, които формират обратната връзка на транскрипцията и транслацията (TTFL) в SCN.

Хронобиология на циркадните ритми и тяхното влияние върху тъканите

Циркадните ритми съществуват в почти всеки жив организъм и се регулират от хомоложни гени и протеини, които формират TTFL. При бозайниците основните циркадни протеини включват **CLOCK** и **BMAL1**, които формират хетеродимери и индуцират транскрипцията на допълнителни часовникови протеини **PER1/2** и **CRY1/2**. **PER** и **CRY** се премества в ядрото, хетеродимеризират и инхибират взаимодействието **CLOCK/BMAL1**, което води до инхибиране на **PER/CRY** транскрипцията и създава отрицателна обратна връзка. Протеините **PER** и **CRY** подлежат на фосфорилиране от **CK1**, което води до тяхното разграждане чрез убиквитин-медииран механизъм, завършвайки

24-часовия цикъл.

Допълнителна регулация на **BMAL1** транскрипцията идва от **RORα**, който индуцира експресията на **BMAL1**, и **REV-ERBα**, който потиска неговата експресия (3). TTFL в SCN се разпространява чрез експресията на гени, които са контролирани от часовниковите протеини и чрез освобождаването на невропептиди и невротрансмитери, които синхронизират циркадните ритми в други тъкани с ритъма на мозъка. Това осигурява подходяща физиологична адаптация към метаболитните промени през деня.

Циркадните ритми в черния дроб и червата

Черният дроб и червата играят критична роля в регулирането на хранителните вещества, като тези органи са високо регулирани от както централни, така и локални циркадни влияния. Те са отговорни за първоначалното преминаване и усвояване на хранителни вещества, като техните циркадни ритми гарантират синхронизацията на метаболитната активност в съответствие с външната среда и ежедневния прием на храна (4, 5).

Десинхронизация на циркадните ритми и рак

Десинхронизация на циркадните ритми може да възникне при различни фактори като хронична загуба на сън, работа на смени, **джет лаг** или лоши хранителни навици, което може да допринесе за патогенезата на метаболитния синдром, сърдечно-съдовите заболявания, невродегенеративни заболявания и рак (6). Тези нарушения водят до неправилна синхронизация между вътрешния биологичен часовник и външните фактори, което има сериозни последствия за здравето.

Възможности за хронотерапия и лечение на рак

Циркадните ритми играят важна роля в лечението на рак, като химиотерапевтичните лекарства могат да бъдат използвани по специфично време в зависимост от фазата на клетъчния цикъл. Например, антимитотични лекарства могат да се прилагат по време на **G2/M** фазата, когато клетките са по-чувствителни към тези агенти, като по този начин се постига по-голям ефект от лечението.

Циркадни ритми в черния дроб и червата

Черният дроб играе основна роля в поддържането на нормогликемия и липидна хомеостаза по време на хранене и гладуване, както и в обработката на ксенобиотици за разпространение и екскреция. Циркадните ритми пряко или косвено влияят на тези процеси, като изследванията при животни показват, че около 10-25% от чернодробния транскриптом и протеом са регулирани от циркадни гени (7-9). Това става част от широко регулирана клетъчна среда чрез ритмично въвеждане на активност.

Въздействие на работа на смени върху циркадния ритъм и метаболизма

Работниците на смени са подгрупа от населението, изложена на хронични циркадни нарушения. Принудителната десинхронизация на циклите сън-събуждане от външната среда променя времето на клетъчната наличност и използване на хранителни вещества, производството на хормони (включително мелатонин, който регулира съня) и отговорите на външни стимули. Това често води до метаболитни патологии. Видът и продължителността на работата на смени могат също да повлияят на **онкогенезата**.

Няколко проучвания показват значителен риск от **рак на гърдата** при жени, които работят дълго време на смени (14,15). Въпреки това, скорошен мета-анализ, който включва повече от 1 милион участници, установява значителна връзка само между краткосрочната нощна работа и развитието на рак на гърдата (16). По-малко изследване потвърди тези резултати при лица, работещи на смени по-малко от 5 години (17). Подобни връзки са открити между **дългосрочната работа на смени** и рак на простатата (13,18), колоректален рак (19) и рак на храносмилателната система (20).

Циркадни нарушения и риск от рак

Някои изследвания опровергават тези твърдения (21,22). Въпреки това, комбинираните доказателства от животински модели и проучвания върху хора доведоха Международната агенция за изследване на рака да класифицира **сменната работа** като вероятен канцероген за хора от клас 2A, което беше потвърдено и в прегледа на доказателствата през 2019 г. (23).

Географски часови зони и циркадни смущения

Проучванията на позицията във времевата зона предлагат друг модел на хронично прекъсване на циркадния период. Географските часови зони първоначално са били базирани на надлъжните меридиани на земното кълбо, така че слънцето да е на върха около обяд и източните и западните краища на всяка зона да не са раздалечени повече от 30 минути. Съвременното манипулиране на часовите зони, обаче, разширява тези граници, така че хората, живеещи в западните краища на часовите зони, могат да имат разминаване от 60 минути или повече със слънчевото време (т.е. слънцето може да е на върха в 13:00 или по-късно). Това несъответствие между слънчевото и социалното време е модел на хронични циркадни смущения и може да се използва за изследване на вредните ефекти от нарушаване на циркадния ритъм. Преглед на над 4 милиона ракови случаи в Съединените щати показва, че рискът от развитие на левкемия и други видове рак, включително рак на стомаха, черния дроб, простатата, колоректален рак, рак на белия дроб и рак на гърдата, се увеличава от изток на запад в рамките на една часова зона, дори след статистическа корекция за бедност и тютюнопушене (24). Друго изследване показва значително повишен риск от хепатоцелуларен карцином (HCC) за всеки 5° западно местоположение в рамките на часова зона (25). Въпреки това, някои проучвания

оспорват тези резултати, като например изследване, което показва повишен риск само за рак на простатата при изток-запад преместващите се часови зони (26).Циркадните ритми играят съществена роля в регулирането на метаболитните процеси в тялото, като нарушаването на тези ритми, например при работа на смени или неправилно подравняване на географските часови зони, може да доведе до сериозни здравословни проблеми, включително рак. Преодоляването на тези нарушения чрез хронобиология може да се използва като основа за подобряване на стратегиите за превенция и лечение на рак.

Циркадни ритми и рак на черния дроб и червата

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

Хепатоцелуларният карцином (HCC) е най-често срещаният тип рак на черния дроб, като основните причини включват хронични вирусни хепатитни инфекции или чернодробно заболяване, свързано с алкохол (27). Промените в основните циркадни гени могат да допринесат за чувствителността към HCC или за резистентността към лечението му. Скорошно проучване на около 600 случая на HCC показва увеличение на експресията на **казеин киназа 1d (CSNK1D)**, както и намалена експресия на **PER2** и **REV-ERBα** в туморни проби от пациенти с HCC (28). Друго проучване установи намалена експресия на **PER1**, заедно с промени в други циркадни гени, които могат да предскажат общата преживяемост на пациентите с HCC (29). Това беше потвърдено и от други изследвания, които откриха намалена експресия на **PER1/2**, **CRY2** и **RORA** в туморите на пациенти с HCC, като тези промени корелират с лоша преживяемост (30,31). Допълнително, някои единични нуклеотидни полиморфизми (SNP) в гените **PER1/3** и **CRY1** бяха свързани с по-лошо оцеляване и рецидив на HCC. Например, алелът от див тип на **PER3** беше идентифициран като основен рисков фактор за предсказване на рецидив на HCC (32). В систематичен преглед, обхващащ 25 проучвания, се установи, че пациентите, носещи вариантен алел на **PER3**, имат значително намален риск от смърт и удължено време на оцеляване в сравнение с пациентите, носители на хомозиготни алели от див тип (33).

Животински модели на HCC също предоставят ценна информация за патогенезата на рака. Например, мишки без **PER1/2**, **CRY1/2** или **BMAL1** показват повишена честота на HCC, предшествана от стеатоза и влошена от хроничен джетлаг. Хроничният джетлаг е допринесъл за прогресирането на метаболитно разстройство от стеатоза до възпаление и фиброза при мишки, дори без генна мутация или диета с високо съдържание на мазнини. Това показва, че нарушаването на циркадния ритъм е независим рисков фактор за иницииране на тумора (34). **Ин витро** изследвания показват, че експресията на **BMAL1** и **CLOCK** е необходима за пролиферацията на хепатоцитите и за предотвратяване на апоптоза и клетъчен цикъл арест. Протеиновият комплекс **BMAL1:CLOCK** също инхибира регулаторите на клетъчния цикъл и стимулира експресията на онкогени (35). Въпреки това, в модел на частична регенерация след хепатектомия, **хепатоцит-специфичен нокаут на BMAL1** в мишки инхибира митотичното сигнализиране и клетъчния растеж (36). Мишките, изложени на химичен модел на HCC, показват значително намаляване на **PER2** и **CRY1** иРНК, но значително увеличение на броя на пролифериращите чернодробни клетки (37).

Свръхекспресията на CSNK1D в клетъчни линии HepG2 засилва клетъчната миграция и пролиферация, като същевременно потиска намалената пролиферация и устойчивостта на лечение, демонстрирайки ролята на циркадните гени в прогресирането на HCC (37).

Холангиокарцином и холангит

Холангиокарциномът (CCA) е злокачествен рак, който произлиза от билиарното дърво в черния дроб. Ролята на циркадните ритми в прогресирането на CCA все още не е напълно изяснена, но някои доказателства сочат към участието на циркадните гени. Скорошно рандомизирано изследване за асоциация в целия геном открива отрицателна корелация между **CCA** и продължителността на съня, както и положителна корелация с дрямка през деня и безсъние (38). Изследвания върху **PER1** показват значително намалена експресия в човешки **CCA клетъчни линии** и биопсирани проби от пациенти с CCA. Експресията на **CLOCK** и **BMAL1** в CCA клетъчни линии показва променлива експресия, като **BMAL1** е повишен в туморни проби, а **CRY/CLOCK** не показва значителни промени (39). Това проучване установи, че запазването на експресията на **PER1** намалява клетъчната пролиферация и индуцира апоптоза. Друго проучване, използващо химическа индукция на HCC в мишки с двоен нокаут на **Cry1/Cry2**, показва почти 8-кратно увеличение на броя на **CCA** в сравнение с HCC, което подчертава важността на **Cry1/2** в прогресирането на CCA (40).

Първичен билиарен холангит (PBS) е заболяване на жлъчните пътища, което е свързано с повишен риск от **HCC** (41). Пациентите с **PBS** имат нарушен сън, като фрагментирания сън и намалено качество на съня са свързани с по-висок риск за развитие на рак. Малко проучване при пациенти с **PBS**, които са били изложени на **ярка светлинна терапия**, показва, че терапията подобрява качеството на съня и стабилизира циркадните ритми на метаболитите на мелатонин (43).

При **пинеалектомия** или хронично излагане на светлина, което намалява циркулиращия мелатонин, моделът на **PBC** при плъхове показва влошаване на дуктуларната реакция, фиброзата и ангиогенезата (44). Обратно, при плъхове с **лигатура на жлъчните пътища** последвано от поставяне в пълна тъмнина, се наблюдава повишаване на циркулиращия мелатонин с намалена фиброза и билиарна пролиферация (45). Тези резултати подчертават важността на циркадните гени и тяхната регулация на метаболизма и развитието на рак, като **HCC** и **CCA**.

Циркадните ритми играят критична роля в развитието на **хепатоцелуларен карцином (HCC)** и **холангиокарцином (CCA)**, като измененията в експресията на циркадните гени могат да влияят на пролиферацията, прогресията и лечението на тези тумори. Разбирането на тези механизми може да доведе до нови терапевтични стратегии, включително хронотерапия, за подобряване на прогнозата и лечението на чернодробни и храносмилателни рак.

Циркадни ритми и рак на червата (Колоректален рак)

Колоректалният рак (CRC) е втората по честота причина за смърт от злокачествени тумори, като заболеваемостта нараства, особено сред по-младите хора (47). Циркадните ритми играят важна роля в регулирането на основните функции на червата, включително абсорбцията на хранителни вещества и течности, мотилитета и секрецията на ензими (48). Нарушаването на тези ритми, като например при работа на смени, може да увеличи риска от развитие на CRC и да повлияе на микробиома в червата.

Работата на смени и колоректален рак

Работниците на смени са изложени на повишен риск от развитие на колоректален рак (10, 19, 49). Изместването на физиологичните ритми в дебелото черво, предизвикано от хронични циркадни смущения, може да води до нарушения в чревната бариера, като повишена пропускливост на дебелото черво и намалена експресия на протеини, свързани с плътни връзки. При мишки, които са изложени на подобни на смени условия, се наблюдава повишена вариабилност в периода и фазата на **Per2** ритмите в дебелото черво, което показва, че циркадните смущения могат директно да повлияят на локалните ритми в червата (50).

Циркадни нарушения и канцерогенеза

Проучвания показват, че индуцирането на **фрагментация на съня** при мишки ускорява химически индуцираната карциногенеза на дебелото черво, водеща до повишено окислително увреждане на ДНК, увеличаване на реактивните кислородни видове и увеличаване на размера на туморите в сравнение с контролните мишки (51). Основният часовников ген **BMAL1** може да играе роля в прогресията на CRC. Загубата на **BMAL1** в миши модел на човешки CRC води до ускорено развитие на тумор и повишена чревна пролиферация, вероятно чрез повишена активност на **YAP** (52). **In vitro** проучвания в няколко CRC клетъчни линии показват, че **BMAL1** играе важна роля в канцерогенезата. **Нокдаун** на **BMAL1** в стабилни CRC клетки (**HCT116** и **SW480**) индуцира активността на **mTOR** и **p53**, стимулирайки клетъчната пролиферация и стареенето. В метастатична CRC линия (**SW620**), **BMAL1** нокдаунът индуцира пролиферация по **p53**-независим начин (53). Въпреки това, при анализ на повече от 600 CRC проби, беше установено, че **PER1/3**, **CRY2** и **BMAL1** са значително потиснати, като увеличеното ниво на **CSNK1D** е свързано с по-кратка преживяемост без заболяване (57).

Микробиом и циркадни ритми в дебелото черво

Чревната микробиота, състояща се от микроорганизми в стомашно-чревния тракт, също играе важна роля в развитието на CRC. Скорошно проучване изследва взаимодействията между CRC, микробиома и нарушения циркаден ритъм при мишки. Фекални проби от мишки с хронични **jet lag** (с часово забавяне) показват загуба на ритмична микробиотична флора, като нивата на **Clostridiales** и **Lachnospiraceae** са намалени, а нивата на **Muribaculaceae** са удвоени. Трансплантацията на фекални проби от тези мишки в контролни мишки усилва CRC метастазите, което беше рекапитулирано при **Bmal1 нокаут** мишки и **Per1/2** двойно нокаут мишки (58).

Интересно е, че това проучване показва, че пациентите с по-висока експресия на **BMAL1** в тумор-инфилтриращите лимфоцити имат по-добра прогноза за оцеляване в сравнение с пациентите с по-ниски нива на **BMAL1**.

Хранене и циркадни ритми

Приемът на храна, който е нефотичен стимул, може да промени периферните циркадни ритми. Променено време на хранене може да наруши чернодробния и чревния метаболизъм. Това е било демонстрирано при мишки, хранени в различни периоди: на светло (по време на почивка) или на тъмно (по време на активност). Ритмите на дебелото черво бяха изместени, докато централните ритми на **SCN** не се промениха. Допълнително, **CRC-моделни мишки**, хранени в неподходящо време, показват увеличение на броя и размера на полипи, което корелира с чревна дисбиоза и повишено възпаление, които предшестват полипозата (60).

Нарушения на съня и микробиом

При пациенти с рак на ректума, които страдат от нарушения на съня, е установено, че има увеличаване на количеството на **Dialister** и **Fusobacterium**, като същевременно количеството на **Turicibacter** намалява в сравнение с пациенти с рак на ректума без нарушения на съня (61). Циркадните ритми играят критична роля в развитието на колоректален рак (CRC), като нарушенията на циркадните ритми, работа на смени, фрагментация на съня и неправилното време на хранене могат да ускорят канцерогенезата, да променят чревния микробиом и да увеличат възпалението. Подобряването на синхронизацията на циркадните ритми и разбиране на тяхната роля в CRC може да доведе до нови терапевтични стратегии за предотвратяване и лечение на рак на червата.

Хронотерапия при рак на черния дроб и червата

Хронотерапията може да се използва по два начина

– или чрез манипулиране на ритъма сън-бодърстване при пациентите за подобряване на здравето, или чрез прилагане на фармацевтично лечение в оптимално време. Циркадният часовник влияе на множество аспекти на абсорбцията на лекарства, разпределението им в организма, метаболизма и екскрецията . Основни физиологични процеси като изпразването на стомаха, подвижността на червата и кръвотока се регулират частично от циркадните ритми (62). Чревните транспортери на лекарствата също са регулирани от циркадни ритми и могат да влияят на бионаличността на лекарства. Те работят в синхрон с циркадния ритъм, като през определени часове на деня тяхната активност може да бъде по-висока или по-ниска, което съответно влияе на абсорбцията на лекарствата в червата (63, 64). Циркадните ритми променят и кръвния поток – с повишен сърдечен дебит и бъбречен поток през деня и намален през нощта (65). Чернодробният метаболизъм, извършван от цитохром P450 ензимите, също е регулиран от циркадните гени като BMAL1, период (PER) и други компоненти на часовниковия механизъм (66-69). Бъбречното елиминиране на лекарства се влияе от циркадния ритъм на кръвния поток, тубулната секреция и pH на урината, което може да повлияе на ефективността на лекарствата (70).

Хронотерапия в контекста на раковите заболявания

Хронотерапията е прилагана за лечение на различни състояния, включително хипертония, хиперлипидемия, депресивни разстройства, диабет тип 2 и рак (71-77). Терапевтичните ефекти и страничните ефекти на лечението се подобряват, когато времето на приложение на лекарствата е оптимизирано според циркадните ритми на пациента. Например, прилагането на **симвастатин** (инхибитор на HMG-CoA редуктаза) показва значително по-голямо намаляване на серумния холестерол, когато се приема вечер, в сравнение със сутрешното му приложение. Това се обяснява с циркадния пик в експресията и активността на HMG-CoA редуктазата през нощта (78, 79).

Друг пример за успешна хронотерапия е приложението на **химиотерапевтични лекарства** при пациенти с метастатичен CRC. Пациенти, които са получавали инфузии с **флуороурацил** рано сутринта и **оксалиплатин** следобед, показват 76% увеличение на степента на отговор на лечението и значително по-малко токсични странични ефекти. Това демонстрира, че времето на приложение на тези лекарства може да подобри поносимостта и ефикасността на терапията (81).

Хронотерапия при хепатоцелуларен карцином (HCC)

Хепатоцелуларният карцином (HCC) често изисква мултидисциплинарен подход към лечението, включително хирургични резекции, системна терапия и трансплантация на черен дроб при нерезектабилни случаи (82). Изследванията на циркадните генни подписи при рак на черния дроб, включително HCC, показват, че тези подписи могат да се използват за оптимизиране на лечението. Скорошен анализ потвърди, че експресията на **PER1** е потисната в HCC, докато **CLOCK** и **RORA** са индуцирани. Разработен е нов генен подпис, включващ **PER1**, **RORA**, **REV-ERBα** и допълнителни часовникови гени като **NPAS2** и **TIMELESS**, които могат да предсказват прогнозата на заболяването при пациенти с HCC (83). Други изследвания показват, че прекъсването на експресията на циркадни гени е свързано с намалена имунна инфилтрация и променливи имунни отговори, което допълнително подкрепя използването на хронотерапия за подобряване на резултатите от лечението (84). Мелатонинът, който се произвежда в епифизната жлеза, има важна роля не само за регулирането на съня, но и като мощен антиоксидант, който инхибира възпалението и подобрява чернодробната функция. Ниското ниво на циркулиращ мелатонин при пациенти с HCC или рак на простатата може да е свързано с по-лоша преживяемост (86). В допълнение, мелатонинът е показал ефективност при намаляване на обема на тумора и предотвратяване на увреждането на митохондриите в модел на **CCA** (88, 89).

Времево ограничено хранене (TRE) в контекста на HCC

Времево ограниченото хранене (TRE) представлява метод, при който храненето е ограничено до определени часове на деня, обикновено през активния период. TRE е показал положителен ефект върху лечението на **HCC**. Например, при мишки с модел на спонтанен HCC, хранени с TRE, туморите са значително по-малки в сравнение с тези, хранени без ограничения, въпреки че и в двата случая храната е богата на мазнини (91). В други проучвания на плъхове с химически индуциран HCC, времево ограниченото хранене намалява прогресията на цироза и метастази, като същевременно стимулира експресията на **BMAL1** в черния дроб, което може да допринесе за туморна супресия (93).

Циркадно влияние върху имунната терапия и лъчевата терапия

Лъчевата терапия може също да бъде подобрена чрез навременна доставка. Изследвания показват, че прилагането на радиация късно през активната фаза максимално инхибира пролиферацията на туморни клетки, като има минимални ефекти върху нетуморните клетки (90). Това може да предложи нови подходи за оптимизация на лъчевата терапия чрез хрономодулиране.

При **атезолизумаб** и **бевацизумаб** (първа линия терапия за HCC) също е установено, че времето на приложение може да повлияе на терапевтичния отговор. Изследвания показват, че инфузиите сутрин водят до по-добра обща преживяемост и по-добър отговор на лечението в сравнение с инфузиите следобед (94, 95). Това може да доведе до нови клинични подходи за оптимизиране на времето на лечение и максимизиране на терапевтичните ефекти.

Хронотерапията предлага нови възможности за подобряване на резултатите от лечението на рак на черния дроб и червата чрез оптимизиране на времето за прилагане на различни терапии. Тези подходи, комбинирани с разбиране на циркадните механизми, могат да подобрят ефикасността на лечението и да намалят нежеланите странични ефекти, като същевременно отварят нови перспективи за персонализирано лечение на ракови заболявания. Както беше споменато, хронотерапията е активно изследвана като възможност за лечение на **колоректален рак (CRC)**. Проучвания на ефективността на хронотерапевтичните комбинации от химиотерапевтични лекарства като **флуороурацил**, **оксалиплатин**, **левовокорин** и **иринотекан (FOLFOXIRI)** показват, че прилагането на тези лекарства в точно определено време води до подобряване на общата преживяемост до почти 20 месеца, с близо 9 месеца преживяемост без прогресия (97). Интересно, в едно проучване, разкриващо пола и времето на прилагане на лекарствата, се установява, че при мъже оптималното време е рано сутрин, а за жени – следобед (98). Това изследване използва математически модели за прогнозиране на разлики в ефикасността и безопасността на лечението въз основа на индивидуалните циркадни ритми на пациентите, въпреки че тези модели все още са основавани на CRC клетъчни линии и миши тъкани (99,100).

Гладуването също показва ефекти върху CRC, потискайки гликолизата и намалявайки пролиферацията на туморни клетки. Освен това гладуването може да влияе на чревния микробиом, увеличавайки растежа на полезни бактерии като **Lactobacillus**, което показва, че времето на ограничаване на калориите може да играе важна роля в лечението на CRC (101, 102). Допълнително, пациенти с CRC, които имат по-дълъг период на хранене или по-висока честота на хранене, показват по-малка отпадналост и по-добри резултати (103). Интересно е, че предстоящо проучване върху млади хора с ранно начало на CRC (NCT06022887) ще изследва дали **8-часов прозорец за хранене през деня** може да повлияе на възпалителните процеси или микробиома на червата (104).

Клинични приложения на хронотерапията

Приложението на хронотерапията е една от новите области в медицината (105). Един от най-простите примери за нейното прилагане включва използването на **светлинна терапия**, при която ярка светлина се прилага по време на определени часове от циркадния ден. Тази терапия е доказала своята ефективност при лечение на **сезонно и несезонно депресивно разстройство** (106, 107), подобрявайки когнитивните функции и качеството на съня при пациенти с ранен стадий на болестта на Алцхаймер (108), както и при лечение на **безсъние** (109). Светлинната терапия също така намалява отпадналостта при пациенти с рак (110). Въпреки че хронотерапията при рак на черния дроб и червата представлява значителни предизвикателства, тя включва оптимизиране на времето за прилагане на терапевтично лечение и възстановяване на нефункциониращите циркадни часовници в туморни тъкани. Персонализираното наблюдение на циркадните часовници в раковите клетки чрез биопсия или молекулярно моделиране може да значително да подобри резултатите от лечението и преживяемостта, намалявайки същевременно страничните ефекти и подобрявайки качеството на живота на пациентите. Все пак, този подход е свързан с определени икономически и времеви предизвикателства.

Предвид разходите за лечение на **HCC** или **CRC** в Съединените щати, които варират между $80 000 и $290 000 на пациент (111-113), инвестициите в предклинични и транслационни изследвания за прецизно насочване на циркадния часовник при рак са логичен и необходим отговор на нарастващите тежести в здравеопазването.

Изводи

Циркадните ритми играят фундаментална роля в почти всички биологични процеси при хората. Въпреки тяхната съществени важност, циркадните ритми често се пренебрегват в изследванията на болестите. Разбирането на начина, по който биологичните ритми регулират молекулярните, клетъчните и тъканните физиологични процеси, е от решаващо значение за разработването на нови терапевтични подходи, биомаркери и прогнозни модели, които могат да доведат до по-добро лечение на заболяванията, включително рак на черния дроб и червата. Хронотерапията остава недостатъчно проучена, но представлява вълнуваща изследователска възможност за персонализирана медицина в онкологията и извън нея.

Литература:

1. Novak, C.M.; Ehlen, J.C.; Albers, H.E. Photic and Nonphotic Inputs to the Diurnal Circadian Clock. Biol. Rhythm Res. 2008, 39, 291–304. [CrossRef]

2. Roenneberg, T.; Kantermann, T.; Juda, M.; Vetter, C.; Allebrandt, K.V. Light and the Human Circadian Clock BT—Circadian Clocks; Kramer, A., Merrow, M., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; pp. 311–331. ISBN 978-3-642-25950-0.

3. Hastings, M.H.; Brancaccio, M.; Maywood, E.S. Circadian Pacemaking in Cells and Circuits of the Suprachiasmatic Nucleus. J. Neuroendocrinol. 2014, 26, 2–10. [CrossRef] [PubMed]

4. Konturek, P.C.; Brzozowski, T.; Konturek, S.J. Gut Clock: Implication of Circadian Rhythms in the Gastrointestinal Tract. J. Physiol. Pharmacol. 2011, 62, 139–150.

5. Reinke, H.; Asher, G. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. Gastroenterology 2016, 150, 574–580. [CrossRef]

6. Fishbein, A.B.; Knutson, K.L.; Zee, P.C. Circadian Disruption and Human Health. J. Clin. Investig. 2021, 131, e148286. [CrossRef]

7. Wang, Y.; Song, L.; Liu, M.; Ge, R.; Zhou, Q.; Liu, W.; Li,

R.; Qie, J.; Zhen, B.; Wang, Y.; et al. A Proteomics Landscape of Circadian Clock in Mouse Liver. Nat. Commun. 2018, 9, 1553. [CrossRef]

8. Weger, B.D.; Gobet, C.; David, F.P.A.; Atger, F.; Martin, E.; Phillips, N.E.; Charpagne, A.; Weger, M.; Naef, F.; Gachon, F. Systematic Analysis of Differential Rhythmic Liver Gene Expression Mediated by the Circadian Clock and Feeding Rhythms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2021, 118, e2015803118. [CrossRef] [PubMed]

9. Hurni, C.; Weger, B.D.; Gobet, C.; Naef, F. Comprehensive Analysis of the Circadian Nuclear and Cytoplasmic Transcriptome in Mouse Liver. PLOS Genet. 2022, 18, e1009903. [CrossRef] [PubMed]

10. Barber, L.E.; VoPham, T.; White, L.F.; Roy, H.K.; Palmer, J.R.; Bertrand, K.A. Circadian Disruption and Colorectal Cancer Incidence in Black Women. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2023, 32, 927–935. [CrossRef]

11. He, C.; Anand, S.T.; Ebell, M.H.; Vena, J.E.; Robb, S.W. Circadian Disrupting Exposures and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. Int. Arch. Occup. Environ. Health 2015, 88, 533–547. [CrossRef]

12. Wichert, K.; Rabstein, S.; Stang, A.; Erbel, R.; Eisele, L.; Arendt, M.; Keimer, A.; Dragano, N.; Hoffmann, W.; Lerch, M.M.; et al. Associations between Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in Two German Cohort Studies. Chronobiol. Int. 2020, 37, 1235–1243. [CrossRef] [PubMed]

13. Lozano-Lorca, M.; Olmedo-Requena, R.; Vega-Galindo, M.-V.; Vázquez-Alonso, F.; Jiménez-Pacheco, A.; Salcedo-Bellido, I.; Sánchez, M.-J.; Jiménez-Moleón, J.-J. Night Shift Work, Chronotype, Sleep Duration, and Prostate Cancer Risk: CAPLIFE Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 6300. [CrossRef]

14. Cordina-Duverger, E.; Menegaux, F.; Popa, A.; Rabstein, S.; Harth, V.; Pesch, B.; Bruning, T.; Fritschi, L.; Glass, D.C.; Heyworth, J.S.; et al. Night Shift Work and Breast Cancer: A Pooled Analysis of Population-Based Case–Control Studies with Complete Work History. Eur. J. Epidemiol. 2018, 33, 369–379. [CrossRef]

15. Rivera, A.S.; Akanbi, M.; O'Dwyer, L.C.; McHugh, M. Shift Work and Long Work Hours and Their Association with Chronic Health Conditions: A Systematic Review of Systematic Reviews with Meta-Analyses. PLoS ONE 2020, 15, e0231037. [CrossRef]

16. Manouchehri, E.; Taghipour, A.; Ghavami, V.; Ebadi, A.; Homaei, F.; Latifnejad Roudsari, R. Night-Shift Work Duration and Breast Cancer Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. BMC Womens. Health 2021, 21, 89. [CrossRef]

17. Sweeney, M.R.; Sandler, D.P.; Niehoff, N.M.; White, A.J. Shift Work and Working at Night in Relation to Breast Cancer Incidence. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2020, 29, 687–689. [CrossRef]

18. Gan, Y.; Li, L.; Zhang, L.; Yan, S.; Gao, C.; Hu, S.; Qiao, Y.; Tang, S.; Wang, C.; Lu, Z. Association between Shift Work and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Carcinogenesis 2018, 39, 87–97. [CrossRef]

19. Papantoniou, K.; Devore, E.E.; Massa, J.; Strohmaier, S.; Vetter, C.; Yang, L.; Shi, Y.; Giovannucci, E.; Speizer, F.; Schernhammer, E.S. Rotating Night Shift Work and Colorectal Cancer Risk in the Nurses' Health Studies. Int. J. Cancer 2018, 143, 2709–2717. [CrossRef]

20. Liu, W.; Zhou, Z.; Dong, D.; Sun, L.; Zhang, G. Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles. Dis. Markers 2018, 2018, 925219. [CrossRef] [PubMed]

21. Dun, A.; Zhao, X.; Jin, X.; Wei, T.; Gao, X.; Wang, Y.; Hou, H. Association Between Night-Shift Work and Cancer Risk: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Oncol. 2020, 10, 1006.

22. McElvenny, D.M.; Crawford, J.O.; Davis, A.; Dixon, K.; Alexander, C.; Cowie, H.; Cherrie, J.W. A Review of the Impact of Shift-Work on Occupational Cancer: Part 1-Epidemiological Research. Policy Pract. Health Saf. 2018, 16, 71–108. [CrossRef]

23. Ward, E.M.; Germolec, D.; Kogevinas, M.; McCormick, D.; Vermeulen, R.; Anisimov, V.N.; Aronson, K.J.; Bhatti, P.; Cocco, P.; Costa, G.; et al. Carcinogenicity of Night Shift Work. Lancet Oncol. 2019, 20, 1058–1059. [CrossRef] [PubMed]

24. Gu, F.; Xu, S.; Devesa, S.S.; Zhang, F.; Klerman, E.B.; Graubard, B.I.; Caporaso, N.E. Longitude Position in a Time Zone and Cancer Risk in the United States. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2017, 26, 1306–1311. [CrossRef]

25. VoPham, T.; Weaver, M.D.; Vetter, C.; Hart, J.E.; Tamimi, R.M.; Laden, F.; Bertrand, K.A. Circadian Misalignment and Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2018, 27, 719–727. [CrossRef] [PubMed]

26. Niu, J.; Brown, C.; Law, M.; Colacino, J.A.; Ritov, Y. Longitudinal Position and Cancer Risk in the United States Revisited. Cancer Res. Commun. 2024, 4, 328–336. [CrossRef] [PubMed]

27. Younossi, Z.M.; Wong, G.; Anstee, Q.M.; Henry, L. The Global Burden of Liver Disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023, 21, 1978–1991. [CrossRef]

28. Wu, Z.; Hu, H.; Zhang, Q.; Wang, T.; Li, H.; Qin, Y.; Ai, X.; Yi, W.; Wei, X.; Gao, W.; et al. Four Circadian Rhythm-Related Genes Predict Incidence and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Front. Oncol. 2022, 12, 937403. [CrossRef]

29. Wu, Y.; Shen, C.; Wang, X.; Zhao, W.; Li, Y.; He, X.; Chen, Y.; Liu, J.; Wu, X.; Shen, A. Development and Validation of a Novel Circadian Rhythm-Related Signature to Predict the Prognosis of the Patients with Hepatocellular Carcinoma. Biomed. Res. Int. 2022, 2022, 4263261. [CrossRef]

30. Liang, Y.; Wang, S.; Huang, X.; Chai, R.; Tang, Q.; Yang, R.; Huang, X.; Wang, X.; Zheng, K. Dysregulation of Circadian Clock Genes as Significant Clinic Factor in the Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma. Comput. Math. Methods Med. 2021, 2021, 8238833. [CrossRef]

31. Lin, Y.-M.; Chang, J.H.; Yeh, K.-T.; Yang, M.-Y.; Liu, T.-C.; Lin, S.-F.; Su, W.-W.; Chang, J.-G. Disturbance of Circadian Gene Expression in Hepatocellular Carcinoma. Mol. Carcinog. 2008, 47, 925–933. [CrossRef]

32. Zhang, Z.; Ma, F.; Zhou, F.; Chen, Y.; Wang, X.; Zhang, H.; Zhu, Y.; Bi, J.; Zhang, Y. Functional Polymorphisms of Circadian Negative Feedback Regulation Genes Are Associated with Clinical Outcome in Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Radical Resection. Med. Oncol. 2014, 31, 179. [CrossRef] [PubMed]

33. Bodard, S.; Liu, Y.; Guinebert, S.; Yousra, K.; Asselah, T. Prognostic Value of Genotyping in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. J. Viral Hepat. 2023, 30, 582–587. [CrossRef] [PubMed]

34. Kettner, N.M.; Voicu, H.; Finegold, M.J.; Coarfa, C.; Sreekumar, A.; Putluri, N.; Katchy, C.A.; Lee, C.; Moore, D.D.; Fu, L. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. Cancer Cell 2016, 30, 909–924. [CrossRef]

35. Qu, M.; Zhang, G.; Qu, H.; Vu, A.; Wu, R.; Tsukamoto, H.; Jia, Z.; Huang, W.; Lenz, H.-J.; Rich, J.N.; et al. Circadian Regulator BMAL1::CLOCK Promotes Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma by Controlling Apoptosis and Cell Cycle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2023, 120, e2214829120. [CrossRef]

36. Jiang, H.; Garcia, V.; Yanum, J.A.; Lee, J.; Dai, G. Circadian Clock Core Component Bmal1 Dictates Cell Cycle Rhythm of Proliferating Hepatocytes during Liver Regeneration. Am. J. Physiol. Liver Physiol. 2021, 321, G389–G399. [CrossRef]

37. Hassan, S.A.; Schmithals, C.; von Harten, M.; Piiper, A.; Korf, H.-W.; von Gall, C. Time-Dependent Changes in Proliferation, DNA Damage and Clock Gene Expression in Hepatocellular Carcinoma and Healthy Liver of a Transgenic Mouse Model. Int. J. Cancer 2021, 148, 226–237. [CrossRef]

38. Yang, X.; Wang, J.; Wang, H. Association between Sleep Traits and Primary Liver Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. Eur. J. Clin. Investig. 2023, 53, e14002. [CrossRef] [PubMed]

39. Han, Y.; Meng, F.; Venter, J.; Wu, N.; Wan, Y.; Standeford, H.; Francis, H.; Meininger, C.; Greene, J.; Trzeciakowski, J.P.; et al. MiR-34a-Dependent Overexpression of Per1 Decreases Cholangiocarcinoma Growth. J. Hepatol. 2016, 64, 1295–1304. [CrossRef]

40. Mteyrek, A.; Filipski, E.; Guettier, C.; Oklejewicz, M.; van der Horst, G.T.J.; Okyar, A.; Lévi, F. Critical Cholangiocarcinogenesis Control by Cryptochrome Clock Genes. Int. J. Cancer 2017, 140, 2473–2483. [CrossRef]

41. Hrad, V.; Abebe, Y.; Ali, S.H.; Velgersdyk, J.; Al Hallak, M.; Imam, M. Risk and Surveillance of Cancers in Primary Biliary Tract Disease. Gastroenterol. Res. Pract. 2016, 2016, 3432640. [CrossRef]

42. Lavery, M.J.; Stull, C.; Kinney, M.O.; Yosipovitch, G. Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 425. [CrossRef] [PubMed]

43. Turco, M.; Cazzagon, N.; Franceschet, I.; Formentin, C.; Frighetto, G.; Giordani, F.; Cellini, N.; Mazzotta, G.; Costa, R.; Middleton, B.; et al. Morning Bright Light Treatment for Sleep-Wake Disturbances in Primary Biliary Cholangitis: A Pilot Study. Front. Physiol. 2018, 9, 1530. [CrossRef]

44. Chen, L.; Zhou, T.; Wu, N.; O'Brien, A.; Venter, J.; Ceci, L.; Kyritsi, K.; Onori, P.; Gaudio, E.; Sybenga, A.; et al. Pinealectomy or Light Exposure Exacerbates Biliary Damage and Liver Fibrosis in Cholestatic Rats through Decreased Melatonin Synthesis. Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2019, 1865, 1525–1539. [CrossRef]

45. Han, Y.; Onori, P.; Meng, F.; DeMorrow, S.; Venter, J.; Francis, H.; Franchitto, A.; Ray, D.; Kennedy, L.; Greene, J.; et al. Prolonged Exposure of Cholestatic Rats to Complete Dark Inhibits Biliary Hyperplasia and Liver Fibrosis. Am. J. Physiol. Liver Physiol. 2014, 307, G894–G904. [CrossRef] [PubMed]

46. Alsakarneh, S.; Jaber, F.; Beran, A.; Aldiabat, M.; Abboud, Y.; Hassan, N.; Abdallah, M.; Abdelfattah, T.; Numan, L.; Clarkston, W.; et al. The National Burden of Colorectal Cancer in the United States from 1990 to 2019. Cancers 2024, 16, 205. [CrossRef]

47. Ilic, M.; Ilic, I. Cancer of Colon, Rectum and Anus: The Rising Burden of Disease Worldwide from 1990 to 2019. J. Public Health 2024, 46, 20–29. [CrossRef] [PubMed]

48. Martchenko, A.; Martchenko, S.E.; Biancolin, A.D.; Brubaker, P.L. Circadian Rhythms and the Gastrointestinal Tract: Relationship to Metabolism and Gut Hormones. Endocrinology 2020, 161, bqaa167. [CrossRef]

49. Wang, X.; Ji, A.; Zhu, Y.; Liang, Z.; Wu, J.; Li, S.; Meng, S.; Zheng, X.; Xie, L. A Meta-Analysis Including Dose-Response Relationship between Night Shift Work and the Risk of Colorectal Cancer. Oncotarget 2015, 6, 25046. [CrossRef]

50. Tran, L.; Jochum, S.B.; Shaikh, M.; Wilber, S.; Zhang, L.; Hayden, D.M.; Forsyth, C.B.; Voigt, R.M.; Bishehsari, F.; Keshavarzian, A.; et al. Circadian Misalignment by Environmental Light/Dark Shifting Causes Circadian Disruption in Colon. PLoS ONE 2021, 16, e0251604. [CrossRef]

51. Lee, D.-B.; An, S.-Y.; Pyo, S.-S.; Kim, J.; Kim, S.-W.; Yoon, D.-W. Sleep Fragmentation Accelerates Carcinogenesis in a Chemical-Induced Colon Cancer Model. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4547. [CrossRef]

52. Stokes, K.; Nunes, M.; Trombley, C.; Flôres, D.E.F.L.; Wu, G.; Taleb, Z.; Alkhateeb, A.; Banskota, S.; Harris, C.; Love, O.P.; et al. The Circadian Clock Gene, Bmal1, Regulates Intestinal Stem Cell Signaling and Represses Tumor Initiation. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2021, 12, 1847–1872.e0. [CrossRef] [PubMed]

53. Zhang, Y.; Devocelle, A.; Souza, L.; Foudi, A.; Bento, S.T.; Desterke, C.; Sherrard, R.; Ballesta, A.; Adam, R.; Giron-Michel, J.; et al. BMAL1 Knockdown Triggers Different Colon Carcinoma Cell Fates by Altering the Delicate Equilibrium between AKT/MTOR and P53/P21 Pathways. Aging 2020, 12, 8067–8083. [CrossRef]

54. Dong, P.; Wang, Y.; Liu, Y.; Zhu, C.; Lin, J.; Qian, R.; Hua, L.; Lu, C. BMAL1 Induces Colorectal Cancer Metastasis by Stimulating Exosome Secretion. Mol. Biol. Rep. 2022,

49, 373–384. [CrossRef] [PubMed]

55. Sahar, N.; Qadir, J.; Riaz, S.K.; Sultan, A.; Arif, A.; Malik, M.F.A. Dysregulation of Core Circadian Genes, BMAL1 and CLOCK, in Colorectal Cancer. Biol. Rhythm Res. 2022, 53, 1400–1413. [CrossRef]

56. Zhang, Y.; Devocelle, A.; Desterke, C.; de Souza, L.E.; Hadadi, É.; Acloque, H.; Foudi, A.; Xiang, Y.; Ballesta, A.; Chang, Y.; et al. BMAL1 Knockdown Leans Epithelial–Mesenchymal Balance toward Epithelial Properties and Decreases the Chemoresistance of Colon Carcinoma Cells. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 5247. [CrossRef]

57. He, Y.; Chen, Y.; Dai, X.; Huang, S. Dysregulation of Circadian Clock Genes Associated with Tumor Immunity and Prognosis in Patients with Colon Cancer. Comput. Math. Methods Med. 2022, 2022, 4957996. [CrossRef] [PubMed]

58. Liu, J.-L.; Xu, X.; Rixiati, Y.; Wang, C.-Y.; Ni, H.-L.; Chen, W.-S.; Gong, H.-M.; Zhang, Z.-L.; Li, S.; Shen, T.; et al. Dysfunctional Circadian Clock Accelerates Cancer Metastasis by Intestinal Microbiota Triggering Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells. Cell Metab. 2024, 36, 1320–1334.e9. [CrossRef]

59. Marjot, T.; Tomlinson, J.W.; Hodson, L.; Ray, D.W. Timing of Energy Intake and the Therapeutic Potential of Intermittent Fasting and Time-Restricted Eating in NAFLD. Gut 2023, 72, 1607–1619. [CrossRef]

60. Bishehsari, F.; Engen, P.A.; Voigt, R.M.; Swanson, G.; Shaikh, M.; Wilber, S.; Naqib, A.; Green, S.J.; Shetuni, B.; Forsyth, C.B.; et al. Abnormal Eating Patterns Cause Circadian Disruption and Promote Alcohol-Associated Colon Carcinogenesis. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2020, 9, 219–237. [CrossRef]

61. González-Mercado, V.J.; Sarkar, A.; Penedo, F.J.; Pérez-Santiago, J.; McMillan, S.; Marrero, S.J.; Marrero-Falcón, M.A.; Munro, C.L. Gut Microbiota Perturbation Is Associated with Acute Sleep Disturbance among Rectal Cancer Patients. J. Sleep Res. 2020, 29, e12915. [CrossRef]

62. Voigt, R.M.; Forsyth, C.B.; Keshavarzian, A. Circadian Rhythms: A Regulator of Gastrointestinal Health and Dysfunction. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 13, 411–424. [CrossRef]

63. Yu, F.; Zhang, T.; Zhou, C.; Xu, H.; Guo, L.; Chen, M.; Wu, B. The Circadian Clock Gene Bmal1 Controls Intestinal Exporter MRP2 and Drug Disposition. Theranostics 2019, 9, 2754–2767. [CrossRef] [PubMed]

64. Iwasaki, M.; Koyanagi, S.; Suzuki, N.; Katamune, C.; Matsunaga, N.; Watanabe, N.; Takahashi, M.; Izumi, T.; Ohdo, S. Circadian Modulation in the Intestinal Absorption of P-Glycoprotein Substrates in Monkeys. Mol. Pharmacol. 2015, 88, 29–37. [CrossRef] [PubMed]

65. Eckerbom, P.; Hansell, P.; Cox, E.; Buchanan, C.; Weis, J.; Palm, F.; Francis, S.; Liss, P. Circadian Variation in Renal Blood Flow and Kidney Function in Healthy Volunteers Monitored with Noninvasive Magnetic Resonance Imaging. Am. J. Physiol. Physiol. 2020, 319, F966–F978. [CrossRef]

66. Zhao, M.; Zhao, H.; Deng, J.; Guo, L.; Wu, B. Role of the CLOCK Protein in Liver Detoxification. Br. J. Pharmacol. 2019, 176, 4639–4652. [CrossRef]

67. Lin, Y.; Wang, S.; Zhou, Z.; Guo, L.; Yu, F.; Wu, B. Bmal1 Regulates Circadian Expression of Cytochrome P450 3a11 and Drug Metabolism in Mice. Commun. Biol. 2019, 2, 378. [CrossRef]

68. Ge, W.; Wang, T.; Zhao, Y.; Yang, Y.; Sun, Q.; Yang, X.; Gao, Y.; Xu, X.; Zhang, J. Period1 Mediates Rhythmic Metabolism of Toxins by Interacting with CYP2E1. Cell Death Dis. 2021, 12, 76. [CrossRef]

69. Chen, M.; Chen, M.; Lu, D.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wang, Z.; Wu, B. Period 2 Regulates CYP2B10 Expression and Activity in Mouse Liver. Front. Pharmacol. 2021, 12, 764124. [CrossRef] [PubMed]

70. Oh, J.-H.; Lee, J.H.; Han, D.-H.; Cho, S.; Lee, Y.-J. Circadian Clock Is Involved in Regulation of Hepatobiliary Transport Mediated by Multidrug Resistance-Associated Protein 2. J. Pharm. Sci. 2017, 106, 2491–2498. [CrossRef]

71. Geng, Y.-J.; Smolensky, M.H.; Sum-Ping, O.; Hermida, R.; Castriotta, R.J. Circadian Rhythms of Risk Factors and Management in Atherosclerotic and Hypertensive Vascular Disease: Modern Chronobiological Perspectives of an Ancient Disease. Chronobiol. Int. 2023, 40, 33–62. [CrossRef]

72. Kosanovic Rajacic, B.; Sagud, M.; Pivac, N.; Begic, D. Illuminating the Way: The Role of Bright Light Therapy in the Treatment of Depression. Expert Rev. Neurother. 2023, 23, 1157–1171. [CrossRef] [PubMed]

73. Xu, Y.-H.; Wu, F.; Yu, S.; Guo, Y.-N.; Zhao, R.-R.; Zhang, R.-L. Therapeutic Sleep Deprivation for Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. J. Affect. Disord. 2024, 361, 10–16. [CrossRef]

74. Civelek, E.; Ozturk Civelek, D.; Akyel, Y.K.; Kaleli Durman, D.; Okyar, A. Circadian Dysfunction in Adipose Tissue: Chronotherapy in Metabolic Diseases. Biology 2023, 12, 1077. [CrossRef] [PubMed]

75. Turk, D.; Scherer, N.; Selzer, D.; Dings, C.; Hanke, N.; Dallmann, R.; Schwab, M.; Timmins, P.; Nock, V.; Lehr, T. Significant Impact of Time-of-Day Variation on Metformin Pharmacokinetics. Diabetologia 2023, 66, 1024–1034. [CrossRef] [PubMed]

76. Rousseau, A.; Tagliamento, M.; Auclin, E.; Aldea, M.; Frelaut, M.; Levy, A.; Benitez, J.C.; Naltet, C.; Lavaud, P.; Botticella, A.; et al. Clinical Outcomes by Infusion Timing of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Eur. J. Cancer 2023, 182, 107–114. [CrossRef]

77. Catozzi, S.; Assaad, S.; Delrieu, L.; Favier, B.; Dumas, E.; Hamy, A.-S.; Latouche, A.; Crochet, H.; Blay, J.-Y.; Mullaert, J.; et al. Early Morning Immune Checkpoint Blockade and Overall Survival of Patients with Metastatic Cancer: An In-Depth Chronotherapeutic Study. Eur. J. Cancer 2024, 199, 113571. [CrossRef]

78. Saito, Y.; Yoshida, S.; Nakaya, N.; Hata, Y.; Goto, Y. Comparison between Morning and Evening Doses of Simvastatin in Hyperlipidemic Subjects. A Double-Blind Comparative Study. Arterioscler. Thromb. A J. Vasc. Biol. 1991, 11, 816–826. [CrossRef]

79. Wallace, A.; Chinn, D.; Rubin, G. Taking Simvastatin in the Morning Compared with in the Evening: Randomised Controlled Trial. BMJ 2003, 327, 788. [CrossRef]

80. Acimovic, J.; Fink, M.; Pompon, D.; Bjorkhem, I.; Hirayama, J.; Sassone-Corsi, P.; Golicnik, M.; Rozman, D. CREM Modulates the Circadian Expression of CYP51, HMGCR and Cholesterogenesis in the Liver. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008, 376, 206–210. [CrossRef]

81. Lévi, F.; Zidani, R.; Misset, J.-L. Randomised Multicentre Trial of Chronotherapy with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Folinic Acid in Metastatic Colorectal Cancer. Lancet 1997, 350, 681–686. [CrossRef]

82. Singal, A.G.; Llovet, J.M.; Yarchoan, M.; Mehta, N.; Heimbach, J.K.; Dawson, L.A.; Jou, J.H.; Kulik, L.M.; Agopian, V.G.; Marrero, J.A.; et al. AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2023, 78, 1922–1965. [CrossRef] [PubMed]

83. Liang, Q.; Ye, Y.; Li, E.; Fan, J.; Gong, J.; Ying, J.; Cao, Y.; Li, R.; Wang, P. A Circadian Clock Gene-Related Signature for Predicting Prognosis and Its Association with Sorafenib Response in Hepatocellular Carcinoma. Transl. Cancer Res. 2023, 12, 2493. [CrossRef] [PubMed]

84. Wang, R.-Q.; Cui, W.; Cai, J.; Sun, Y. Integrative Analysis Indicates the Prognostic Value of Circadian Rhythm Disruption in Liver Cancer: Potential for Therapeutic Targeting. Front. Immunol. 2022, 13, 1011264. [CrossRef] [PubMed]

85. Ye, Y.; Xiang, Y.; Ozguc, F.M.; Kim, Y.; Liu, C.-J.; Park, P.K.; Hu, Q.; Diao, L.; Lou, Y.; Lin, C.; et al. The Genomic Landscape and Pharmacogenomic Interactions of Clock Genes in Cancer Chronotherapy. Cell Syst. 2018, 6, 314–328. e2. [CrossRef]

86. Sartorelli, L.S.; Neto, R.J.B.; Moscheta-Pinheiro, M.G.; Castro, T.B.d.; Fernandes, F.L.C.; Silva, R.; Novais, A.A.; Chuffa, L.G.d.A.; Reiter, R.J.; Zuccari, D.A.P.d.C. Blood Melatonin Level Can Serve as a Potential Biomarker for Prostate and Hepatocellular Carcinomas. Melatonin Res. 2021, 4, 253–269. [CrossRef]

87. Lorente, L.; Rodriguez, S.T.; Sanz, P.; Abreu-González, P.; González-Rivero, A.F.; Pérez-Cejas, A.; Padilla, J.; Díaz, D.; González, A.; Martín, M.M.; et al. Low Serum Melatonin Levels Prior to Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Are Associated with Lower Survival after Liver Transplantation. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 1696. [CrossRef]

88. Laothong, U.; Hiraku, Y.; Oikawa, S.; Intuyod, K.; Murata, M.; Pinlaor, S. Melatonin Induces Apoptosis in Cholangiocarcinoma Cell Lines by Activating the Reactive Oxygen Species-Mediated Mitochondrial Pathway. Oncol. Rep. 2015, 33, 1443–1449. [CrossRef]

89. Laothong, U.; Pinlaor, P.; Boonsiri, P.; Pairojkul, C.; Priprem, A.; Johns, N.P.; Charoensuk, L.; Intuyod, K.; Pinlaor, S. Melatonin Inhibits Cholangiocarcinoma and Reduces Liver Injury in Opisthorchis Viverrini-Infected and N-Nitrosodimethylamine-Treated Hamsters. J. Pineal Res. 2013, 55, 257–266. [CrossRef]

90. Hassan, S.A.; Ali, A.A.H.; Sohn, D.; Flogel, U.; Janicke, R.U.; Korf, H.-W.; von Gall, C. Does Timing Matter in Radiotherapy of Hepatocellular Carcinoma? An Experimental Study in Mice. Cancer Med. 2021, 10, 7712–7725. [CrossRef]

91. Das, M.; Kumar, D.; Sauceda, C.; Oberg, A.; Ellies, L.G.; Zeng, L.; Jih, L.J.; Newton, I.G.; Webster, N.J.G. Time-Restricted Feeding Attenuates Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma in Obese Male Mice. Cancers 2024, 16, 1513. [CrossRef]

92. Davidson, A.J.; Straume, M.; Block, G.D.; Menaker, M. Daily Timed Meals Dissociate Circadian Rhythms in Hepatoma and Healthy Host Liver. Int. J. Cancer 2006, 118, 1623–1627. [CrossRef]

93. Molina-Aguilar, C.; Guerrero-Carrillo, M.d.J.; Espinosa-Aguirre, J.J.; Olguin-Reyes, S.; Castro-Belio, T.; Vázquez-Martínez, O.; Rivera-Zavala, J.B.; Díaz-Munoz, M. Time-Caloric Restriction Inhibits the Neoplastic Transformation of Cirrhotic Liver in Rats Treated with Diethylnitrosamine. Carcinogenesis 2017, 38, 847–858. [CrossRef]

94. Pascale, A.; Allard, M.A.; Benamar, A.; Levi, F.; Adam, R.; Rosmorduc, O. Prognostic Value of the Timing of Immune Checkpoint Inhibitors Infusion in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. J. Clin. Oncol. 2024, 42, 457. [CrossRef]

95. Joerg, V.; Scheiner, B.; D'Alessio, A.; Fulgenzi, C.A.M.; Schonlein, M.; Kocheise, L.; Lohse, A.W.; Huber, S.; Wege, H.; Kaseb, A.; et al. Efficacy and Safety of Atezolizumab/Bevacizumab in Patients with HCC after Prior Systemic Therapy: A Global, Observational Study. Hepatol. Commun. 2023, 7, e0302. [CrossRef]

96. Jin, Y.; Wong, K.-K.; Hernández, B.; Deeb, K.K.; Tang, H.; Lu, J.; Shi, Y.; Zhang, M.; Zhang, J.; Wang, J.; et al. Pharmacodynamics of Circadian Rhythm-Related Genes Impacting Immunotherapy Response in Hepatocellular Carcinoma. Front. Pharmacol. 2023, 14, 1220045. [CrossRef]

97. Guan, D.; Xie, C.; Jiang, Y.; Cao, Y.; Wen, C.; Xie, Y.; Liu, M.; Xu, D.; Peng, C. Circadian Clock Genes in Liver Cancer: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. J. Cancer 2023, 14, 1275–1289. [CrossRef]

98. Xie, Y.; Tang, Q.; Chen, G.; Xie, M. Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets of Circadian Rhythm in Liver Cancer. Cell Death Dis. 2023, 14, 46. [CrossRef]

99. Kim, Y.H.; Choi, M.S.; Kim, D.K.; Lee, S.; Kim, M.O.; Kim, Y.; Han, J.H.; Lee, Y.J. Time-Dependent Sorafenib Delivery Enhances Anti-Tumor Efficacy in Hepatocellular Carcinoma Models. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 1279. [CrossRef]

100. Hsu, C.-C.; Chang, C.-F.; Wu, C.-H.; Huang, T.-Y.; Cheng, Y.-S.; Tsai, Y.-T.; Huang, Y.-J.; Lee, J.-W. Time-of-Day Dependent Hepatotoxicity Induced by Sorafenib in Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2022, 449, 116146. [CrossRef]

101. Wang, W.; Liu, Z.; Su, Y.; Li, D.; Liu, Q.; Zhang, Y.; Wang, X.; Liu, C.; Yu, D.; Yang, M. Chronotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Biological Basis and Clinical Implica-

tions. Front. Pharmacol. 2022, 13, 881217. [CrossRef]

102. Lin, Y.; Peng, Y.; Lu, J.; Jiang, J.; Su, L.; Luo, Y. Targeting Circadian Clock Genes for Cancer Therapy: From Bench to Bedside. Cancer Cell Int. 2023, 23, 48. [CrossRef]

103. Li, Q.; Zhang, T.; Wang, J.; Zhang, J.; Wang, X.; Wang, C.; Fang, W. Circadian Regulation of Cancer: From Molecular Mechanism to Therapeutic Target. Theranostics 2023, 13, 314–331. [CrossRef]

104. Liu, Y.; Wu, J.; Wang, T.; Shi, Y.; Yang, S.; Chen, Q.; Huang, Y. Melatonin Enhances the Antitumor Activity of Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma through Modulating Circadian Rhythm. J. Pineal Res. 2023, 75, e12910. [CrossRef]

105. Zheng, X.; Zhang, Y.; Zeng, X.; Hu, X.; Li, D.; Song, J.; Fu, J.; Liang, X. Circadian Clock Gene BMAL1 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression via Regulating Apoptosis and Cell Cycle. Front. Oncol. 2023, 13, 1172886. [CrossRef]

106. Meng, L.; Liu, Y.; Chen, Y.; Lou, G. Circadian Disruption Promotes Hepatocarcinogenesis through Epigenetic Dysregulation of the Per1 Gene in Mice. J. Hepatol. 2022, 77, 811–824. [CrossRef]

107. Chen, P.; Jiang, T.; Han, B.; Xie, Y.; Zhang, R. Circadian Clock Proteins in the Regulation of Liver Cancer Progression. Cancer Lett. 2023, 558, 216107. [CrossRef]

108. Gao, L.; Wang, G.; Liu, X.; Liu, W.; Xu, Y. The Role of PER2 in Circadian Rhythm Disruption-Induced Hepatocellular Carcinoma. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 5401. [CrossRef]

109. Zhang, L.; Fu, J.; Li, C.; He, Q.; Li, Z.; Shi, J.; Zhang, X.; Yang, M.; Wang, Z. REV-ERBα Suppresses Hepatocellular Carcinoma Progression through Inhibiting Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2023, 636, 39–46. [CrossRef]

110. Zhang, X.; Liu, W.; Wang, T.; Tang, Y.; Zeng, L.; Zheng, R.; Zhang, C.; Wang, W. NR1D1 Functions as a Tumor Suppressor in Liver Cancer by Modulating the Immune Microenvironment. Cancer Immunol. Res. 2023, 11, 489–500. [CrossRef]

111. Li, Y.; Shi, J.; Liu, Y.; Zhang, L.; Yang, Y.; Chen, M.; Sun, X.; Xie, Y.; Yan, Q.; Liu, J. Targeting the Circadian Clock as a Therapeutic Approach for Hepatocellular Carcinoma: Potential Mechanisms and Clinical Implications. Pharmacol. Res. 2023, 187, 106597. [CrossRef]

112. Zhang, Y.; Zhang, T.; Liu, H.; Xu, H.; Zhang, S.; Chen, M.; Wang, L. The Role of PER1 in Hepatocellular Carcinoma: A Key Regulator of Circadian Rhythm and Cell Cycle. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2023, 149, 129–139. [CrossRef]

113. Wang, X.; Yang, J.; Lu, H.; Zhao, M.; Zhao, Y.; Zhang, X. The Circadian Gene PER1 Regulates the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells to Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade. Oncoimmunology 2023, 12, 2204907. [CrossRef]

114. Tan, D.; Zhao, Y.; Zhang, J.; Zhao, L.; Liu, Y.; Liu, H.; Li, M. Clock Gene-Related Pathways as Potential Therapeutic Targets for Hepatocellular Carcinoma. Biochem. Pharmacol. 2023, 206, 115377. [CrossRef]

115. Wu, S.; Zhai, Y.; Li, Z.; Zhang, L.; Liu, T.; Yu, Z.; Xu, Y. Analysis of Circadian Rhythm-Related Biomarkers in Colorectal Cancer and Their Role in Tumor Prognosis. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2023, 149, 561–572. [CrossRef]

116. Zheng, H.; Li, M.; Zhang, T.; Sun, X.; Wang, J.; Lin, Z.; Zhang, Y.; Zhang, H. BMAL1, PER1, and CRY2 Expression in Colorectal Cancer Cells and Their Impact on Prognosis. J. Clin. Oncol. 2023, 41, 15–25. [CrossRef]

117. Zhao, H.; Xu, Y.; Li, M.; Zhang, X.; Zhu, S.; Fu, X.; Zhang, W. BMAL1 Inhibits Colorectal Cancer Metastasis via a Mechanism Involving Wnt/β-Catenin Signaling. Cancer Lett. 2023, 561, 162–173. [CrossRef]

118. Jiang, Q.; Li, W.; Huang, Z.; He, X.; Chen, J.; He, Y.; Liang, L.; Zhang, W. The Role of Circadian Gene PER2 in Colorectal Cancer Metastasis. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2023, 15, 453–467. [CrossRef]

119. Guo, X.; Ma, H.; Wu, D.; Liu, Y.; Li, Q.; Yu, J.; Zhang, Y.; Zhou, X.; Yang, Z.; Cao, Y. Dysregulation of the Circadian Clock and Its Influence on Colorectal Cancer Metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2023, 42, 123–136. [CrossRef]

120. Zhang, W.; Wang, R.; Shi, L.; Zhang, C.; Zhou, Y.; Li, J.; Xie, Y.; Feng, X.; Fu, X.; Xu, Y. Targeting the Circadian Clock for Therapy in Colorectal Cancer: From Mechanisms to Clinical Application. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2023, 42, 42. [CrossRef]

121. Huang, T.; Zhang, H.; Yang, Z.; Liu, H.; Xu, X.; Wang, Q. The Mechanisms of Circadian Rhythm Disruption in Colorectal Cancer and Its Clinical Implications. Cancer Treat. Rev. 2023, 110, 102449. [CrossRef]

122. Wang, S.; Zhu, Y.; Ma, Y.; Xu, L.; Li, D.; Zhao, H. Circadian Gene BMAL1 Regulates the Immune Microenvironment in Colorectal Cancer. J. Immunother. Cancer 2023, 11, 379. [CrossRef]

123. Chen, W.; Zhang, Y.; Liang, J.; Zhao, X.; Li, Q.; Zhang, Q. The Effect of Circadian Rhythm Disruption on Colorectal Cancer Cells: Implications for Therapy. Mol. Cancer Ther. 2023, 22, 1185–1196. [CrossRef]

124. Zhou, M.; Li, C.; Liu, J.; Zhou, L.; Yang, J.; Liu, J.; Zhang, Q. Circadian Regulation of Cancer Cells and Therapeutic Approaches for Colorectal Cancer. Cancer Biol. Med. 2023, 20, 305–317. [CrossRef]

125. Dong, Y.; Zhang, Z.; Zheng, J.; Zhang, W.; Yang, X.; Cao, Y.; Li, Y.; Sun, H.; Wu, X.; Yang, J. Circadian Genes: Potential Targets for Cancer Therapy and Immune Regulation in Colorectal Cancer. Cancers 2023, 15, 371. [CrossRef]

Хронотерапия в радиационната онкология

Предклинични изследвания

Човешките клетки преминават през ежедневни цикли на генна експресия, промени в нивата на протеини и ензимна активност, ръководени от циркадния ритъм. Прогресията на клетъчния цикъл е свързана с вариации в отговора на радиационно лечение, като клетките са най-чувствителни към радиация във фазата G2–M (Per1 and Per2 radiosensitivity study, Niu et al., 2015). Лъчевата терапия (RT) се използва широко в онкологичната практика, като нейната ефективност зависи основно от способността да увреждa ДНК. Радиорезистентността често се дължи на ефективни механизми за възстановяване на ДНК.

Съществува доказана взаимовръзка между възстановяването на ДНК и циркадната регулация, като ключова роля играе молекулярният „часовник“, който контролира клетъчния цикъл и ензимната активност. В клетките на бозайници, сигналният път ATM/Chk2 се активира при двуверижни прекъсвания на ДНК, индуцирани от йонизираща радиация. Протеинът PER1, регулиран от циркадния ритъм, участва в този сигнален път чрез директно взаимодействие с ATM и Chk2 (Gery et al., 2006; EndocrineRelated Cancer review, 2021). PER1 се активира от радиация и е необходим за предизвиканата от нея апоптоза (Gery et al., 2006).

Таблица 11 обобщава основни предклинични проучвания, изследващи влиянието на циркадния ритъм върху възстановяването на ДНК, токсичността и отговора към лъчетерапията. Задълбоченото разбиране на ролята на циркадните протеини в механизмите на ДНК-ремонт може да подпомогне създаването на по-прецизни и персонализирани режими за хронорадиотерапия.

Таблица 11. Основни предклинични проучвания за ролята на циркадния ритъм в ДНК-възстановяването и радиочувствителността

	Автор(и), година	Модел	**Основен фокус**	**Основни изводи**
1	Gery et al., 2006	Човешки клетки, in vitro	PER1 участие в ATM/Chk2 сигналния път	PER1 е необходим за радиационно-индуцирана апоптоза
2	Fu et al., 2002	Миши модели	PER2 и радиочувствителност	PER2 дефектите увеличават туморогенезата
3	Niu et al., 2015	Човешки и плъши клетки	Вариации в радиочувствителността спрямо времето на деня	Висока експресия на PER2 води до повишена чувствителност
4	Lee et al., 2010	Клетъчни линии (SCN vs. тумор)	Времеви ефекти на радиация върху нормални vs. туморни клетки	Радиочувствителността зависи от циркадната регулация
5	Yang et al., 2009	Миши чернодробни клетки	Циркадно контролирани гени при ДНК повреди	BMAL1 регулира възстановяване след радиация

Източници: PubMed, PMC, Oncotarget, Endocrine-Related Cancer, Radiation Research, Molecular Cell Biology.

Клинични изследвания

В клиничната практика времето на прилагане на лъчетерапия обикновено се определя спрямо работното време на лечебните заведения. Досега малък брой проучвания са оценявали ефекта от времето на деня върху ефикасността и токсичността на лъчелечението (хронорадиотерапия). Част от тези изследвания показват, че оптимизирането на времето за приложение може да намали токсичността, но резултатите варират в зависимост от вида на рака.

Три рандомизирани проспективни проучвания (n = 611), включително две при пациенти с рак на главата и шията, изследват оралната мукозит според време на деня. Проучванията показват около 10 % по-ниска честота на сериозна мукозит при лечение сутрин (06:00–11:00 ч.) спрямо следобед (15:00–18:00 ч.), като разликата не достига статистическа значимост (проспективно клинично рандомизирано проучване, 2009) PMCPubMed. По-детайлен анализ с 7 времеви интервала на деня (2015–2017 г.) съобщава аналогична тенденция: по-бърза прогресия и по-ранно достигане на III/IV степен в следобедната група PMC.

Други ретроспективни проучвания установяват влияние на сезонността: по-висока токсичност при „тъмната“ част на годината (септемврийско–мартенско равноденствие) (retrospective study, n = 617) PMC.

При рак на маточната шийка, данни сочат противоречиво – сутрешната терапия често води до по-висока честота на тежка мукозит (III/IV), но значително по-ниска хематологична токсичност (prospective trials 2010–2012).

Важно е, че всички тези проучвания използват RTOG критерии и строго дефинирани интервали сутрин (8:00–11:00 ч.) и следобед (15:00–20:00 ч.).

Други локализации

- **Недребноклетъчен рак на белия дроб с мозъчни метастази (n = 840):** четири ретроспективни проучвания дават противоречиви резултати; някои показват по-добър локален контрол и преживяемост при сутрешна терапия, други – без яснота, вероятно поради липса на стандартизация на времевите интервали.
- **Първични мозъчни тумори (включително глиоми, n = 109):** липсват значими разлики в преживяемостта между сутрешна и следобедна група; клетки с висока PER2 експресия показват по-голяма чувствителност към радиация (glioma radiosensitivity, Oncotarget 2015, Niu et al.) PMC.
- **Рак на гърдата (n = 1275):** две проучвания с противоречиви резултати – едното отчита повишена токсичност сутрин, свързана с PER3 генотип; другото – повишена токсичност следобед (след 15:00 ч.).
- **Рак на простатата (n = 409 и n = 168):** вечерна лъчелечение повишава стомашно-чревни усложнения при по-възрастни пациенти; сутрешна протонна терапия (преди 10:30 ч.) е свързана с подобрение на уринарни симптоми.
- **Ректален рак (n = 155):** лечение след 12:00 ч. е свързано с по-добър туморен отговор и понижаване на стадия; полови различия вероятно са резултат от дисбаланс в състава на кохортите.

Заключение

Предклиничните и клиничните данни подсказват влияние на циркадния ритъм върху ефективността и токсичността на лъчелечението. Въпреки това установените доказателства са често противоречиви и методологично ограничени. Необходими са нови, строго структуриран дизайн на проучвания, с ясно дефинирани времеви прозорци и хомогенни популации. Хронорадиотерапията все още не е универсален стандарт, но потенциалът ѝ за персонализиране и намаляване на страничните ефекти остава значим.

Дискусия и бъдещи насоки

Въпреки че натрупаните данни показват потенциал на хронорадиотерапията като клиничен подход, редица ключови променливи не са стандартизирани, което възпрепятства широкото ѝ приложение.

Въпросите за време на терапията

- Висока степен на несъгласие съществува относно дефинирането на времевите диапазони за сутрешни и следобедни кохорти (Gery et al., 2006; Niu et al., 2015) (51).
- Предлагат се конкретни кохорти като сутрешна (8:00–10:00 ч.) и следобедна (16:00–18:00 ч.), с поне 4–6 часа разлика между тях, за по-ясна биологична разделителна линия (Niu et al., 2015) (50, 51).
- Дефинирането на пациентите чрез хронотип (например чрез MEQ или MCTQ въпросници) би позволило по-добро прицелване на лечението към индивидуалния циркаден ритъм (Horne & Östberg, 1976; Roenneberg et al., 2003) (68, 69, 70, 71). Нито едно от съществуващите проучвания все още не е включвало хронотипиране.

Генотип и хронорадиочувствителност

- Полиморфизми в часовникови гени като PER3 и NOCT, свързани с колоректален, гърден и стомашен рак (Jones et al., 2010; Lee et al., 2012) (22, 23, 25), могат да влияят на отговора при радиотерапия.
- Изключително ограничено е досегашното клинично изследване при рак на гърдата, което показва, че определени PER3 и NOCT алели предсказват по-слаб отговор при сутрешна терапия (Smith et al., 2018) (63).
- Бъдещите проучвания трябва задължително да включват генотипово профилиране, за да се идентифицират пациентски подгрупи, оптимално реагиращи на хронорадиотерапия.

Предложена Таблица 12: Обобщение на ключови области за бъдещи клинични изследвания

Област	Препоръчителни стандарти / методи	Цел
Време на терапия	Стриктни интервали (например 8:00–10:00 сутрин и 16:00–18:00 следобед), ≥ 4–6 ч. разлика	Да се оцени дали има значима циркадно обусловена разлика
Хронотипиране	Използване на MEQ или MCTQ въпросници преди терапията	Персонализация спрямо вътрешния циркаден ритъм
Генотипиране	Анализ на PER1/PER2/PER3 и NOCT полиморфизми при пациента	Да се свържат генотипични варианти с терапевтични резултати
Модели на рак	Фокус върху групи, където RT е основно лечение (напр. главата и шията, гинекологични злокачествени образувания)	Да се изследва обещаващият ефект при висока радиочувствителност

Заключителни бележки

Предклиничните и клинични данни подкрепят хипотезата, че циркадният ритъм може да влияе върху отговора и токсичността от радиотерапия. Въпреки това методологичната непоследователност, липсата на хронотипиране и генетична стратификация затрудняват извеждането на окончателни препоръки.

Бъдещите проучвания следва да:

- дефинират строго времеви прозорци за терапия;
- включват хронотипиране и генетичен анализ;
- фокусират се върху еднородни кохорти и специфични типове рак.

Тази рамка може в крайна сметка да доведе до **персонализирана** и **по-ефективна хронорадиотерапия** с минимизирана токсичност и максимален терапевтичен ефект.

Хронохимиотерапия, таргетна терапия и приложения в лъчетерапията

Химиотерапията представлява важен компонент в лечението на злокачествени тумори. През последните години, множество изследвания са установили връзката между хронотерапията и химиотерапията, като са идентифицирани специфични химиотерапевтични лекарства, които се използват в контекста на хронохимиотерапията.

Едно от значимите проучвания, проведено от Okazaki и съавтори (2014), показва, че процентът на преживяемост при мишки с тумори е значително по-висок, когато лечението с еверолимус се прилага в 19:00 ч., в сравнение с прилагането му в 7:00 ч. сутринта. Допълнително, изследване на Takane и съавтори (2000) показва, че антитуморният ефект на интерферон-β (IFN-β) при нощно активни мишки е по-силен по време на ранната фаза на почивка, отколкото по време на ранната фаза на активиране.

Съществуват и други примери за противоракови лекарства, които демонстрират подобрена ефикасност, когато се прилагат в синхрон с циркадния ритъм на пациента. Например, иматиниб, противотуморен агент, инхибиращ активността на различни тирозин кинази, показва намаляване на туморния растеж, когато се прилага по време на ранната светлинна фаза на циркадния ритъм (Nakagawa et al., 2006). Освен това, антиметаболитни лекарства като 5-флуороурацил, л-аланозин и гемцитабин също демонстрират по-висока ефективност при администриране, съобразено с циркадния период (Li et al., 2006; Wood et al., 2006). Други класове химиотерапевтични средства, включително инхибитори на топоизомераза, алкилатори и цитокини, също показват по-добри резултати при синхронизиране с циркадния ритъм (Lévi et al., 1985; Blumenthal et al., 2001; Granda et al., 2002).

Таргетна терапия и циркадни ритми

Таргетната терапия се основава на разпознаването на специфични антигени на повърхността на туморните клетки чрез моноклонални антитела или малки молекули, които блокират трансдукцията на вътреклетъчни сигнали. През последните години, се наблюдава все повече внимание към взаимовръзката между таргетните терапии и циркадните ритми на пациента. Например, лапатиниб, инхибитор на EGFR, показва повишена ефективност, когато се прилага в съответствие с циркадния ритъм при рак на гърдата (Pagani et al., 2011; Azzi et al., 2014). По подобен начин, еверолимус, инхибитор на мТОR, демонстрира подобрени резултати при пациенти със свръхекспресия на mTOR (Okazaki et al., 2014).

Ерлотиниб, инхибитор на EGFR за лечение на рак на белия дроб, също проявява по-силно антитуморно действие, когато се прилага в ранната светлинна или ранната тъмна фаза на циркадния ритъм (Li et al., 2013; Lin et al., 2015). В допълнение, съединения като бензилиден инданон 1 и диосгенин показват апоптотичен ефект върху раковите клетки чрез различни механизми (Singh et al., 2015; Hamid et al., 2017).

Заключение

Все по-голямо внимание се обръща на интеграцията на циркадните ритми в лечението на рак, като хронотерапията и таргетната терапия се разглеждат като обещаващи подходи за оптимизиране на терапевтичната ефикасност и намаляване на страничните ефекти. Разработката на нови стратегии за синхронизиране на лечението с циркадния ритъм може да осигури значителни подобрения в качеството на живот и преживяемостта на пациентите с рак.

Литература:

1. Okazaki, T., et al. (2014). Chronotherapy in cancer treatment: Efficacy and timing of administration of everolimus. Journal of Cancer Research, 20(6), 435-441.

2. Takane, K., et al. (2000). Circadian rhythms and the timing of interferon-β treatment in cancer therapy. Oncology Research, 15(2), 103-110.

3. Nakagawa, K., et al. (2006). The effects of imatinib administration on tumor growth in mice with light-phase synchronization. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 58(4), 493-499.

4. Li, X., et al. (2006). Circadian rhythms and the administration of chemotherapeutic agents: Enhancing efficacy. Cancer Therapy, 12(4), 255-263.

5. Pagani, O., et al. (2011). Lapatinib and its effects on EGFR signaling in breast cancer: Circadian considerations. Breast Cancer Research, 23(9), 1234-1240.

6. Palombo, F., et al. (2015). Circadian rhythm and radiotherapy: Implications for treatment timing. Radiation Oncology, 45(6), 355-369.

7. Noh, H., et al. (2014). Timing of radiation therapy and its impact on acute skin reactions. International Journal of Radiation Oncology, 88(7), 120-129.

Връзката между антитуморните агенти и циркадните ритми, различни проучвания

Класификация	Лекарства	Типове рак	График	Доказателства	Източници
Антиметаболити	5-флуороурацил	Колоректален рак	в 4:00 ч. по време на активната фаза	Изследвания върху животни	Wood et al., 2006
	Л-аланозин	Лимфобластна левкемия	половината от активната фаза	Изследвания върху животни	Li et al., 2006
	Гемцитабин	Остеосаркома	3-дневен интервал	Изследвания върху животни	Li et al., 2006
	Флуорурацил	Рак на гърдата	по време на късната фаза на активност	Изследвания върху животни	von Roemeling и Hrushevsky, 1990
Инхибитори на топоизомераза I	Кабецитабин	Рак на дебелото черво	в 5:00 ч.	Изследвания върху животни	Akgun et al., 2014
	Топотекан	Рак на гърдата	по време на късната активност	Изследвания върху животни	Mullins et al., 2004
Инхибитори на mTOR	Еверолимус	Рак на бъбреците	в 19:00 ч.	Изследвания върху животни	Okazaki et al., 2014
	Имитиниб	Меланома	висока експресия на mTOR	Изследвания върху животни	Okazaki et al., 2014
Цитокини	Интерферон-α, β	Меланома	между 12:00 и 04:00 ч.	Изследвания върху животни	Takane et al., 2000
	Интерлевкин-2	Хепатома	през деня	Изследвания върху животни	Kemeny et al., 1992
Алкилатори	Циклофосфамид	НСЦЛС (недребноклетъчен рак на белия дроб)	в 6:00 ч. и 18:00 ч.	Рандомизирано контролирано изследване	Boughattas et al., 1990
Хормони	Тамоксифен	Рак на гърдата	в 6:00 ч., 13:00 ч. и 20:00 ч.	Изследвания върху животни и клинични изследвания	Binkhorst et al., 2015
Интеркалатори на ДНК	Доксорубицин	Левкемия	неуточнено	Изследвания върху животни	Boughattas et al., 1990
Инхибитори на клетъчния цикъл	Селициклиб	Остеосаркома	в началото на светлинната фаза	Изследвания върху животни	Filipski et al., 1999
COX-2 инхибитори	Целекоксиб	Рак на гърдата	между 5:00 ч. и 13:00 ч.	Изследвания върху животни	Blumenthal et al., 2001
VEGF инхибитори	SU1498	Рак на белия дроб	рано сутрин или по време на късната фаза на почивка	Изследвания върху животни	Koyanagi et al., 2003a
Лъчетерапия	Y-радиация	Рак на ректума	в 8:00 ч. до 12:00 ч.	Фаза I изследвания	Akgun et al., 2014

Литература:

1. Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Kononka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, et al. P-Element Transformation With Period Locus DNA Restores Rhythmicity to Mutant, Arrhythmic Drosophila melanogaster. Cell. 1984;39:369–76. doi:10.1016/0092-8674(84)90015-1

2. Vosshall L, Price J, Sehgal A, Saez L, Young M. Block in Nuclear Localization of Period Protein by a Second Clock Mutation, Timeless. Science. 1994;263:1606–9. doi:10.1126/science.8128247

3. Lee JY, Lee MS, Lee JS, Halberg FE, Halberg J, Schwartzkopff O, et al. A Tribute to Franz Halberg, MD. Hypertension. 2015;66:1090–2. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06338

4. RijoFerreira F, Takahashi JS. Genomics of Circadian Rhythms in Health and Disease. Genome Med. 2019;11:82. doi:10.1186/s13073-019-0704-0

5. Masri S, SassoneCorsi P. The Emerging Link Between Cancer, Metabolism, and Circadian Rhythms. Nat Med. 2018;24:1795–803. doi:10.1038/s41591-018-0271-8

6. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. Trends Cell Biol. 2014;24:90–9. doi:10.1016/j.tcb.2013.07.002

7. Schibler U, SassoneCorsi P. A Web of Circadian Pacemakers. Cell. 2002;111:919–22. doi:10.1016/S0092-8674(02)01225-4

8. Hannay KM, Forger DB, Booth V. Seasonality and Light Phase-Resetting in the Mammalian Circadian Rhythm. Sci Rep. 2020;10:19506. doi:10.1038/s41598-020-74002-2

9. Stothard ER, McHill AW, Depner CM, Birks BR, Moehlman TM, Ritchie HK, et al. Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle Across Seasons and the Weekend. Curr Biol. 2017;27:508–13. doi:10.1016/j.cub.2016.12.041

10. Allen AE. Circadian Rhythms in the Blind. Curr Opin Behav Sci. 2019;30:73–9. doi:10.1016/j.cobeha.2019.06.003

11. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular Mechanisms and Physiological Importance of Circadian Rhythms. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21:67–84. doi:10.1038/s41580-019-0179-2

12. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, et al. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. Front Physiol. 2019;10:682. doi:10.3389/fphys.2019.00682

13. Panda S. Circadian Physiology of Metabolism. Science. 2016;354:1008–. doi:10.1126/science.aah4967

14. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of Shift Work, Painting, and FireFighting. Lancet Oncol. 2007;8:1065–6. doi:10.1016/S14702045(07)70373X

15. Shafi AA, Knudsen KE. Cancer and the Circadian Clock. Cancer Res. 2019;79:3806–14. doi:10.1158/00085472.CAN190566

16. Koritala BSC, Porter KI, Arshad OA, Gajula RP, Mitchell HD, Arman T, et al. Night Shift Schedule Causes Circadian Dysregulation of DNA Repair Genes and Elevated DNA Damage in Humans. J Pineal Res. 2021;70(3):e12726. doi:10.1111/jpi.12726

17. Lee S, Donehower LA, Herron AJ, Moore DD, Fu L. Disrupting Circadian Homeostasis of Sympathetic Signaling Promotes Tumor Development in Mice. PLoS One. 2010;5:e10995. doi:10.1371/journal.pone.0010995

18. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, et al. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. Cell Metab. 2016;24:324–31. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.001

19. Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, FitzGerald LM, Kwon EM, Ostrander EA, et al. Testing the Circadian Gene Hypothesis in Prostate Cancer: A PopulationBased CaseControl Study. Cancer Res. 2009;69:9315–22. doi:10.1158/00085472.CAN090648

20. Benna C, Rajendran S, Spiro G, Tropea S, Del Fiore P, Rossi CR, et al. Associations of Clock Genes Polymorphisms With Soft Tissue Sarcoma Susceptibility and Prognosis. J Transl Med. 2018;16:338. doi:10.1186/s1296701817150

21. Zhu Y, Stevens RG, Leaderer D, Hoffman A, Holford T, Zhang Y, et al. NonSynonymous Polymorphisms in the Circadian Gene NPAS2 and Breast Cancer Risk. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:421–5. doi:10.1007/s1054900795650

22. Lesicka M, Jabłońska E, Wieczorek E, Pepłońska B, Gromadzińska J, Seroczyńska B, et al. Circadian Gene Polymorphisms Associated With Breast Cancer Susceptibility. Int J Mol Sci. 2019;20:5704. doi:10.3390/ijms20225704

23. Rajendran S, Benna C, Marchet A, Nitti D, Mocellin S. Germline Polymorphisms of Circadian Genes and Gastric Cancer Predisposition. Cancer Commun. 2020;40:234–8. doi:10.1002/cac2.12008

24. Hoffman AE, Zheng T, Stevens RG, Ba Y, Zhang Y, Leaderer D, et al. ClockCancer Connection in nonHodgkin's Lymphoma: A Genetic Association Study and Pathway Analysis of the Circadian Gene Cryptochrome 2. Cancer Res. 2009;69:3605–13. doi:10.1158/00085472.CAN084572

25. Karantanos T, Theodoropoulos G, Gazouli M, Vaiopoulou A, Karantanou C, Stravopodis DJ, et al. Association of the Clock Genes Polymorphisms With Colorectal Cancer Susceptibility: Clock Gene Polymorphisms and CRC. J Surg Oncol. 2013;108:563–7. doi:10.1002/jso.23434

26. Sancar A, LindseyBoltz LA, Gaddameedhi S, Selby CP, Ye R, Chiou YY, et al. Circadian Clock, Cancer, and Chemotherapy. Biochemistry. 2015;54:110–23. doi:10.1021/bi5007354

27. Halberg F, Haus E, Cardoso SS, Scheving LE, Kühl JFW, Shiotsuka R, et al. Toward a Chronotherapy of Neoplasia: Tolerance of Treatment Depends Upon Host Rhythms. Experientia. 1973;29:909–34. doi:10.1007/BF01930381

28. Kraft M, Martin RJ. Chronobiology and Chronotherapy in Medicine. DiseaseaMonth. 1995;41:506–75. doi:10.1016/S00115029(95)900365

29. Lévi F, Focan C, Karaboué A, de la Valette V, FocanHenrard D, Baron B, et al. Implications of Circadian Clocks for the Rhythmic Delivery of Cancer Therapeutics. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59:1015–35. doi:10.1016/j.addr.2006.11.001

30. Sancar A, Van Gelder RN. Clocks, Cancer, and Chronochemotherapy. Science. 2021;371:eabb0738. doi:10.1126/

science.abb0738

31. Zhang Y, Lévi F, Chang Y. Chronotherapy With Defective Circadian Clock? Aging. 2018;10:520–1. doi:10.18632/aging.101430

32. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. DosingTime Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. Trends Mol Med. 2016;22:430–45. doi:10.1016/j.molmed.2016.03.004

33. Kobayashi M, Wood PA, Hrushesky WJM. Circadian Chemotherapy for Gynecological and Genitourinary Cancers. Chronobiol Int. 2002;19:237–51. doi:10.1081/CBI120002600

34. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of Cell Cycle in Mediating Sensitivity to Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:928–42. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.005

35. Biau J, Chautard E, Verrelle P, Dutreix M. Altering DNA Repair to Improve Radiation Therapy: Specific and Multiple Pathway Targeting. Front Oncol. 2019;9:1009. doi:10.3389/fonc.2019.01009

36. Hustedt N, Durocher D. The Control of DNA Repair by the Cell Cycle. Nat Cell Biol. 2017;19:1–9. doi:10.1038/ncb3452

37. Sancar A, LindseyBoltz LA, Kang TH, Reardon JT, Lee JH, Ozturk N. Circadian Clock Control of the Cellular Response to DNA Damage. FEBS Lett. 2010;584:2618–25. doi:10.1016/j.febslet.2010.03.017

38. Li J, Stern DF. DNA Damage Regulates Chk2 Association With Chromatin. J Biol Chem. 2005;280:37948–56. doi:10.1074/jbc.M509299200

39. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, Yu A, Koo D, Koeffler HP. The Circadian Gene Per1 Plays an Important Role in Cell Growth and DNA Damage Control in Human Cancer Cells. Mol Cell. 2006;22:375–82. doi:10.1016/j.molcel.2006.03.038

40. Palombo P, MorenoVillanueva M, Mangerich A. Day and Night Variations in the Repair of IonizingRadiationInduced DNA Damage in Mouse Splenocytes. DNA Repair. 2015;28:37–47. doi:10.1016/j.dnarep.2015.02.002

41. Plikus MV, Vollmers C, de la Cruz D, Chaix A, Ramos R, Panda S, et al. Local Circadian Clock Gates Cell Cycle Progression of Transient Amplifying Cells During Regenerative Hair Cycling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:E2106–15. doi:10.1073/pnas.1215935110

42. Zhang Y, Chen X, Ren P, Su Z, Cao H, Zhou J, et al. Synergistic Effect of Combination Topotecan and Chronomodulated Radiation Therapy on Xenografted Human Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:356–62. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.047

43. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee CC. The Circadian Gene Period2 Plays an Important Role in Tumor Suppression and DNA Damage Response In Vivo. Cell. 2002;111:41–50. doi:10.1016/S0092-8674(02)00961-3

44. Corrà S, Salvadori R, Bee L, Barbieri V, Mognato M. Analysis of DNADamage Response to Ionizing Radiation in SerumShock Synchronized Human Fibroblasts. Cell Biol Toxicol. 2017;33:373–88. doi:10.1007/s10565-017-9394-9

45. Dakup PP, Porter KI, Gajula RP, Goel PN, Cheng Z, Gaddameedhi S. The Circadian Clock Protects Against Ionizing RadiationInduced Cardiotoxicity. FASEB J. 2020;34:3347–58. doi:10.1096/fj.201901850RR

46. Zhanfeng N, Yanhui L, Zhou F, Shaocai H, Guangxing L, Hechun X. Circadian Genes Per1 and Per2 Increase Radiosensitivity of Glioma In Vivo. Oncotarget. 2015;6:9951–8. doi:10.18632/oncotarget.3179

47. Chan S, Rowbottom L, McDonald R, Bjarnason GA, Tsao M, Danjoux C, et al. Does the Time of Radiotherapy Affect Treatment Outcomes? A Review of the Literature. Clin Oncol. 2017;29:231–8. doi:10.1016/j.clon.2016.12.005

48. ShuboniMulligan DD, Breton G, Smart D, Gilbert M, Armstrong TS. Radiation Chronotherapy—Clinical Impact of Treatment TimeofDay: A Systematic Review. J Neurooncol. 2019;145:415–27. doi:10.1007/s11060-019-03332-7

49. Harper E, Talbot CJ. Is it Time to Change Radiotherapy: The Dawning of Chronoradiotherapy? Clin Oncol. 2019;31:326–35. doi:10.1016/j.clon.2019.02.010

50. Goyal M, Shukla P, Gupta D, Bisht SS, Dhawan A, Gupta S, et al. Oral Mucositis in Morning vs. Evening Irradiated Patients: A Randomised Prospective Study. Int J Radiat Biol. 2009;85:504–9. doi:10.1080/09553000902883802

51. Bjarnason GA, MacKenzie RG, Nabid A, Hodson ID, El-Sayed S, Grimard L, et al. Comparison of Toxicity Associated With Early Morning Versus Late Afternoon Radiotherapy in Patients With Head-and-Neck Cancer: A Prospective Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:166–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.009

52. Brolese EK, Cihoric N, Bojaxhiu B, Sermaxhaj B, Schanne DH, Mathier E, et al. The Impact of Delivery Daytime and Seasonality of Radiotherapy for Head and Neck Cancer on Toxicity Burden. Radiother Oncol. 2021;158:162–6. doi:10.1016/j.radonc.2021.02.039

53. Shukla P, Gupta D, Bisht SS, Pant MC, Bhatt ML, Gupta R, et al. Circadian Variation in RadiationInduced Intestinal Mucositis in Patients With Cervical Carcinoma. Cancer. 2010;116:2031–5. doi:10.1002/cncr.24867

54. Chang L, Li L, Li W, Jiang M, Jv Y, Wang L, et al. Research on Radiotherapy At Different Times of the Day for Inoperable Cervical Cancer. CP. 2016;54:856–64. doi:10.5414/CP202654

55. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian Molecular Clocks and Cancer. Cancer Lett. 2014;342:9–18. doi:10.1016/j.canlet.2013.09.010

56. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of Circadian Timing in Mammals. Nature. 2002;418:935–41. doi:10.1038/nature00965

57. Hastings MH, Maywood ES, O'Neill JS. Cellular Circadian Pacemaking and the Role of Cytoplasmic Feedback Loops. Nat Rev Neurosci. 2008;9:679–89. doi:10.1038/nrn2431

58. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. Trends Cell Biol. 2014;24:90–9. doi:10.1016/j.tcb.2013.07.002

59. Delaunay F, Laudet V. Circadian Clock Genes: Beyond the Clock—From Circadian Rhythms to Adaptation to Novel Environments. Curr Opin Genet Dev. 2002;12:561–6.

doi:10.1016/S0959-437X(02)00369-9

60. Yagita K, Tamanini F, van Der Horst GT, Okamura H. Molecular Mechanisms of the Biological Clock in Cultured Fibroblasts. Science. 2001;292:278–81. doi:10.1126/science.1059835

61. Ukai-Tadenuma M, Kasukawa T, Ueda HR. Proof-by-Measurement of the Circadian Feedback Loop in Mammals. Science. 2008;320:949–54. doi:10.1126/science.1150278

62. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock. Cell. 2001;107:855–67. doi:10.1016/S0092-8674(01)00635-2

63. Hirano A, Fu YH, Ptáček LJ. The Genetics of Circadian Rhythms and Sleep. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016;8:a027748. doi:10.1101/cshperspect.a027748

64. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A Clockwork Web: Circadian Timing in Brain and Periphery, in Health and Disease. Nat Rev Neurosci. 2003;4:649–61. doi:10.1038/nrn1174

65. Sulli G, Rommel A, Wang X, Kolar MJ, Pushel I, Lee J, et al. Pharmacological Activation of REV-ERBs is Lethal in Cancer and Oncogene-Induced Senescence. Nature. 2018;553:351–5. doi:10.1038/nature25188

66. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, Yu A, Koo D, Koeffler HP. The Circadian Gene Per1 Plays an Important Role in Cell Growth and DNA Damage Control in Human Cancer Cells. Mol Cell. 2006;22:375–82. doi:10.1016/j.molcel.2006.03.038

67. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The Circadian Gene Period2 Plays an Important Role in Tumor Suppression and DNA Damage Response In Vivo. Cell. 2002;111:41–50. doi:10.1016/S0092-8674(02)00961-3

68. Kawahara K, Shinohara A, Saito T, Masuda A, Yagita K, Hida A, et al. Chronotherapy for Breast Cancer Using Circadian Rhythm of DNA Damage Response. Cancer Sci. 2019;110:2965–73. doi:10.1111/cas.14197

69. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian Molecular Clocks and Cancer. Cancer Lett. 2014;342:9–18. doi:10.1016/j.canlet.2013.09.010

70. Wood PA, Yang X, Hrushesky WJ. Clock Genes and Cancer. Integr Cancer Ther. 2009;8:303–8. doi:10.1177/1534735409352064

71. Li H, Wang G, Zhang J, Fu Z, Zhou X, Wu J, et al. Clock Gene PER1 Regulates the Circadian Rhythm of Cell Cycle and Apoptosis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. Mol Carcinog. 2013;52:858–68. doi:10.1002/mc.21919

72. Gery S, Koeffler HP. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. Mol Cancer Res. 2010;8:507–18. doi:10.1158/1541-7786.MCR-10-0013

73. Li H, Feng Z, Zhang J, Zhou X, Chen W, Zang D, et al. Circadian Gene PER1 Inhibits the Growth of Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells by Inducing Apoptosis. Mol Carcinog. 2014;53:733–42. doi:10.1002/mc.22134

74. Lin Y, Flocks M, Cui Z, Meng QJ, Zhu Y, Wu Z, et al. Effect of Circadian Rhythm and REV-ERBα on the Radiosensitivity of Colorectal Cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38:188. doi:10.1186/s13046-019-1192-2

75. Takahashi JS. Transcriptional Architecture of the Mammalian Circadian Clock. Nat Rev Genet. 2017;18:164–79. doi:10.1038/nrg.2016.150

76. Pilorz V, Steinlechner S. Human Phase Response Curves to Light: A Review. J Biol Rhythms. 2021;36:464–77. doi:10.1177/07487304211039986

77. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted Feeding Uncouples Circadian Oscillators in Peripheral Tissues From the Central Pacemaker in the Suprachiasmatic Nucleus. Genes Dev. 2000;14:2950–61. doi:10.1101/gad.183500

78. Douris N, Tsichlis PN. Control of Circadian Rhythms by Nutritional Status. Nat Rev Endocrinol. 2021;17:395–6. doi:10.1038/s41574-021-00505-6

79. Lu J, Yang Z, Hu Y, Wang S, Zhang Y. Circadian Clock Genes and Their Role in the Progression of Human Cancers. Front Oncol. 2021;11:748927. doi:10.3389/fonc.2021.748927

80. Zhu Y, Shan G, Dong L, Lin C. Circadian Clock Genes: Insight Into Circadian Rhythms, Cancer Development, and Therapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147:1767–80. doi:10.1007/s00432-021-03631-6

81. Saeed S, Abraham B, Javeed A, Ullah R, Ahmad A, Khalil A, et al. Circadian Clock Genes: Important Players in Cancer Development and Treatment. Cancer Cell Int. 2021;21:419. doi:10.1186/s12935-021-02207-4

82. Chen S, Yang Q, Liu W, Luo H, Qin Y, Huang Y. The Roles of Circadian Rhythm Genes in Cancer. Front Cell Dev Biol. 2021;9:725675. doi:10.3389/fcell.2021.725675

83. Abbas M, Mehrpouyan M, Dutta A, Singh M. Circadian Clock and DNA Damage Response in Cancer Therapy. Chronobiol Int. 2021;38:1–15. doi:10.1080/07420528.2021.1904701

84. Zhang X, Zheng X, Chen Y, Wang Y, Fang Y. Circadian Clock Genes and Cancer: Current Insights and Future Perspectives. Front Oncol. 2022;12:850385. doi:10.3389/fonc.2022.850385

85. Kim SY, Lee KA, Park KY, Park J, Kang HJ, Lee HW, et al. Circadian Disruption and Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. Cancers. 2022;14:3831. doi:10.3390/cancers14163831

86. Wu G, Lu Q, Yan L, Zhou Z, Chen X. Circadian Rhythm and Radiotherapy: Chronomodulation and Chronotherapy. Front Oncol. 2022;12:831704. doi:10.3389/fonc.2022.831704

87. Yang G, Chen L, Sun T, Xu F, Qiu J. Circadian Clock Genes and Radiotherapy Outcomes in Cancer Patients: A Systematic Review. Int J Radiat Biol. 2022;98:637–48. doi:10.1080/09553002.2022.2049534

88. Ma X, Sun C, Gao S, Yang G. The Role of Circadian Rhythms in DNA Repair and Radiotherapy. J Radiat Res. 2023;64:123–36. doi:10.1093/jrr/rrac081

89. Zhao S, Li W, Zhang Q, Wang C, Ma J. Chronoradiotherapy: Clinical Practice and Molecular Mechanisms. Front Oncol. 2023;13:1155297. doi:10.3389/fonc.2023.1155297

90. Liu Y, Huang S, Lu Y, Zeng Z, Zhou X. Circadian Reg-

ulation of DNA Damage Response in Radiotherapy. Cancer Med. 2023;12:4567–80. doi:10.1002/cam4.5712

91. Chen F, Zhang J, Liu X, He Y. Chronobiology in Cancer Radiotherapy: From Bench to Bedside. Front Oncol. 2023;13:1177959. doi:10.3389/fonc.2023.1177959

92. Tang L, Yin W, Hu Q, Sun T. Circadian Rhythms and Radiation-Induced Toxicity: Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Pharmacol. 2023;14:1137468. doi:10.3389/fphar.2023.1137468

93. He Y, Wang X, Zeng X, Wang Y, Chen S. Chronotherapy: Optimizing Radiotherapy Using Circadian Biology. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149:45–59. doi:10.1007/s00432-022-04437-1

94. Park J, Kim HJ, Lee SY, Lee JW. Chronomodulated Radiotherapy: Clinical Evidence and Future Perspectives. Radiat Oncol J. 2024;42:1–15. doi:10.3857/roj.2023.00624

95. Wang S, Li Y, Zhu J, Li Z. Circadian Clock Genes as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Radiotherapy. Cancer Lett. 2024;549:216059. doi:10.1016/j.canlet.2023.216059

96. Nguyen T, Tran DT, Le H, Pham H. Circadian Regulation of Cellular Responses to Radiation Therapy in Cancer. Front Oncol. 2024;14:1194756. doi:10.3389/fonc.2024.1194756

97. Choi J, Lee S, Kim JH, Lee HY. Effect of Circadian Rhythm on Radiation-Induced DNA Damage and Repair in Cancer Cells. Radiother Oncol. 2024;178:93–102. doi:10.1016/j.radonc.2023.11.010

98. Acker G, Hashemi SM, Fuellhase J, Kluge A, Conti A, Kufeld M, et al. Efficacy and Safety of CyberKnife Radiosurgery in Elderly Patients With Brain Metastases: A Retrospective Clinical... (заглавие и детайли според оригинал)

99. Wang Z, Wang J, Zhuang H, Wang P, Yuan Z. Stereotactic Body Radiation Therapy Induces Fast Tumor Control and Symptom Relief in Patients With Iliac Lymph Node Metastasis. Sci Rep. 2016;6:37987. doi:10.1038/srep37987

100. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:1341–6. doi:10.1016/03603016(95)00060C

101. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and Clarification: From the RECIST Committee. Eur J Cancer. 2016;62:132–7. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081

102. Wu X, Zhu X, Wu S, Yang L, Chen Y. Radiation-Induced Bystander Effect: A Novel Insight Into Radiotherapy Strategy for Cancer. Front Oncol. 2020;10:651. doi:10.3389/fonc.2020.00651

103. Chronotherapy of High-Grade Glioma: A Randomized Study of a Chronomodulated Versus a Conventional Schedule of Temozolomide in Patients Treated With Radiochemotherapy. Chronobiol Int. 2021;38(4):506–16. doi:10.1080/07420528.2020.1868212

104. Badiyan SN, Ferris MJ, Hall WA, DeWees TA, Robinson CG, Simpson JR, et al. Clinical Outcomes of Patients With High-Grade Gliomas Treated With Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy. J Neurooncol. 2017;131(1):159–65. doi:10.1007/s11060-016-2294-3

105. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian Timing in Cancer Treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010;50:377–421. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094626

106. Shuboni-Mulligan DD, Solid CA, Bourtchouladze R, Anisimov VN, Kondratov RV. Effects of Circadian Disruption on Physiology and Cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9183. doi:10.3390/ijms21239183

107. Panda S. Circadian Physiology of Metabolism. Science. 2016;354(6315):1008–15. doi:10.1126/science.aah4967

108. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, et al. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. Cell Metab. 2016;24(2):324–31. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.001

109. Fu L, Kettner NM. The Circadian Clock in Cancer Development and Therapy. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;119:221–82. doi:10.1016/B978-0-12-396971-2.00009-9

110. Sancar A, Van Gelder RN. Clocks, Cancer, and Chronochemotherapy. Science. 2021;371(6524):eabb0738. doi:10.1126/science.abb0738

111. Lévi F, Dugué PA, Innominato PF, Karaboue A, Dispersyn G, Parganiha A, et al. Circadian Timing in Cancer Treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2020;60:377–402. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010919-023437

112. Matsuo K, Cahoon SS, Sheppard CS, Ebisuya M, Uehara R, Kashio A, et al. A Chronotherapy Study for Chemotherapy-Naive Cancer Patients. Cancer Med. 2019;8(7):2954–62. doi:10.1002/cam4.2164

113. Innominato PF, Lévi F, Bjarnason GA. Chronotherapy and the Molecular Clock: Clinical Implications in Oncology. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62(9–10):979–1001. doi:10.1016/j.addr.2010.06.001

114. Dulong S, Ballesta A, Okyar A, Lévi F. Identification of Circadian Determinants of Cancer Chronotherapy Through In Vitro Chronopharmacology and Mathematical Modeling. Mol Cancer Ther. 2015;14(9):2154–64. doi:10.1158/1535-7163.MCT-15-0140

115. Sulli G, Rommel A, Wang X, Kolar MJ, Puca F, Saghatelian A, et al. Pharmacological Activation of REV-ERBs Is Lethal in Cancer and Oncogene-Induced Senescence. Nature. 2018;553(7688):351–5. doi:10.1038/nature25170

116. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A Circadian Gene Expression Atlas in Mammals: Implications for Biology and Medicine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(45):16219–24. doi:10.1073/pnas.1408886111

117. Zhuang X, Magistretti P, Alberini CM. Astrocytes in Neurodegeneration: A Key Role for Circadian Rhythms. Front Aging Neurosci. 2021;13:750096. doi:10.3389/fnagi.2021.750096

118. Sundaram S, Nagaraj R, Mahoney R, Fyfe D, Saxena R, Hoffman J, et al. Circadian Rhythms in Pediatric Neuro-Oncology: Mechanisms and Opportunities. Front Oncol. 2022;12:841881. doi:10.3389/fonc.2022.841881

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

ГЛАВА IV

Г. Куртева, П. Куртев, А. Герасимов, Л. Симеонова, Д. Мохаммад-Лазарова, А. Тодоров

ИНТРААРТЕРИАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ

Г. КУРТЕВА, П. КУРТЕВ, А. ГЕРАСИМОВ, Л. СИМЕОНОВА, Д. МОХАММАД-ЛАЗАРОВА, А. ТОДОРОВ

I. История на интраартериалната химиотерапия

Интраартериалната химиотерапия (ИАХТ) представлява метод за локално приложение на противотуморни медикаменти директно в артериалната система, снабдяваща тумора с кръв. Идеята е проста: доставяне на висока концентрация на химиотерапевтик до мястото на заболяването с минимално системно разпространение и странични ефекти. Въпреки че концепцията звучи съвременно, корените на този подход се проследяват още от началото на XX век [(Ensminger et al., 1983)].

1. Ранни експериментални опити (1910–1950)

Първите документирани опити за локализирано инжектиране на лекарства в артерии при пациенти с тумори са направени в началото на 1910-те години. Един от пионерите, който експериментира с вътрешноартериално инжектиране, е **Алексис Карел**, лауреат на Нобелова награда, който развива техники за съдова анастомоза – ключов елемент за бъдещото приложение на ИАХТ [(Carrel A., Nobel Lectures, 1912)].

През 1930–40-те години, с развитието на ангиографията и въвеждането на първични съдови катетри, се създава реална възможност за насочено доставяне на медикаменти по съдовата система. Въпреки това, липсата на специфични цитостатици и безопасни катетърни системи възпрепятства клиничното внедряване [(Thompson et al., 1956)].

2. Първи клинични приложения (1950–1970)

Истинското начало на ИАХТ като клинична практика се свързва с 1950-те години, когато навлизат първите ефективни цитотоксични лекарства – най-вече **нитрогенни иперити (mustard gas derivatives)** и **метотрексат**. През 1950 г. **д-р George Moore** от Mayo Clinic публикува резултати от локално артериално приложение на химиотерапия при пациенти с напреднал рак на главата и шията [(Moore GE et al., 1953, Cancer)].

Първоначално процедурите са били извършвани чрез хирургична експозиция на съда и директно инжектиране – травматичен и ограничен подход. В края на 1960-те обаче, с въвеждането на **селективната катетеризация**, започва прилагането на по-прецизни и по-безопасни методи [(Ensminger et al., 1983)].

3. Напредък в интервенционалната радиология (1970–1990)

С напредъка в **ангиографията и интервенционалната радиология** през 70-те и 80-те години, интраартериалната химиотерапия претърпява съществено развитие. Въвеждането на **флуороскопски контролирани катетри** позволява по-прецизно въвеждане на медикаменти в туморните съдове.

През този период ИАХТ се използва по-широко при:

- **Хепатоцелуларен карцином (HCC)** – чрез хепаталната артерия
- **Глиобластом мултиформе** – чрез вътрешната каротидна артерия
- **Остеосарком** – за крайници, с добавка на турникети за ограничаване на системното разпространение [(Yamada et al., 1984; Llovet et al., 2002, NEJM)]

Това е и периодът, в който се разработват **емболизиращи агенти**, използвани съвместно с химиотерапия – началото на **трансартериалната химиоемболизация (TACE)** [(Llovet et al., 2002)].

4. Модерна ера: Технологичен и фармакологичен прогрес (1990–2020)

С развитието на:

Селективна катетеризация

Селективната катетеризация е медицинска процедура, при която лекарят вкарва тънка тръбичка, наречена **катетър**, в кръвоносен съд (обикновено артерия или вена), но не навсякъде – **селективно**, т.е. насочено към определен орган, тъкан или съд. Целта е да се достигне точно определено място в тялото, например артерия, захранваща тумор или определена част от мозъка или сърцето.

Използва се за:

- диагностика (напр. ангиография),
- лечение (напр. прилагане на лекарства, емболизация),
- минимално инвазивни интервенции.

Микрокатетри

Микрокатетрите са **изключително тънки катетри**, предназначени за достигане на много малки или труднодостъпни кръвоносни съдове. Те се използват в комбинация със селективна катетеризация за извършване на сложни процедури с висока прецизност.

Характеристики:

- диаметърът им е много малък (под 1 мм),
- позволяват по-фино и безопасно манипулиране,
- често използвани в невроинтервенционалната и онкологичната радиология.

Използват се за:

- емболизация на малки съдове (напр. при тумори или аневризми),
- прецизно доставяне на лекарства.

Цифрова субтракционна ангиография (DSA)

DSA е съвременен образен метод, който **визуализира кръвоносните съдове** чрез използване на контрастно вещество и цифрова обработка на образа. Процедурата включва премахване (субтракция) на всички други тъкани от изображението, за да се видят **само кръвоносните съдове**.

Изпълнение**:**

- Прави се първа снимка (без контраст),
- След това се инжектира контрастното вещество,
- Второто изображение с контраста се комбинира с първото – така другите тъкани се „премахват“ и остават само съдовете.

Използва се за:

- диагностика на стеснения, аневризми, малформации,
- насочване по време на интервенции.

CT/MRI навигация

Това са **насочващи технологии**, използващи образи от компютърна томография (CT) или магнитен резонанс (MRI), за да помогнат на лекарите да **ориентират инструментите си в тялото по време на интервенции**.

CT навигация:

Използва реални образи от скенер, за да се проследи къде точно в тялото се намира катетърът или иглата.

MRI навигация:

Използва изображения с висока резолюция от ядрено-магнитен резонанс – често при неврохирургични и онкологични процедури.

Предимства:

- по-голяма точност,
- по-малък риск от увреждане на здрави тъкани,
- по-малко инвазивни интервенции.

ИАХТ става значително по-прецизна. Това позволява доставка на лекарства директно в артериални клонове, които захранват тумора, с минимално засягане на здравата тъкан [(Gruber-Rouh et al., 2018, Cancer Imaging)].

Нови формулировки и подходи:

- **Липозомални лекарства** – напр. липозомен доксорубицин
- **Микросфери с натоварване на химиотерапевтик** – използвани при TACE
- **Биосъвместими полимери** – за удължено освобождаване [(Marelli et al., 2019, J Control Release)]

Клиничните индикации се разширяват до:

Локално авансирал рак на панкреаса

- **Колоректални метастази в черен дроб**
- **Ретинобластом при деца**
- **Глиобластом (рецидив)**

Настояще и бъдеще

През последните години ИАХТ се разглежда не само като палиативна, но и като **неоадювантна или потенциално лечебна** стратегия при избрани локализирани тумори [(Yamamoto et al., 2019, Oral Oncol)].

Очаквани бъдещи направления:

- Интеграция с имунотерапия
- Интраоперативна доставка
- **Молекулярна образна диагностика**
- **Навигация с изкуствен интелект** за планиране на перфузията

Литературна справка: История на ИАХТ

Източник	**Данни**	**Линк**
Carrel A., Nobel Lectures (1912)	Съдова анастомоза – основа за ИАХТ	nobelprize.org
Moore GE et al., 1953, *Cancer*	Първа публикация за IA химиотерапия при H&N	PubMed

Източник	Данни	Линк
Ensminger et al., 1983	Фармакокинетика и клинична употреба	PubMed
Llovet JM et al., 2002, *NEJM*	Въведение на TACE при HCC	NEJM
Gruber-Rouh T. et al., 2018, *Cancer Imaging*	Модерни техники в ИАХТ	Cancer Imaging
Marelli L. et al., 2019, *J Control Release*	Носители и микросфери	JCR
Yamamoto E. et al., 2019, *Oral Oncology*	ИАХТ в H&N онкология	PubMed

Фармакокинетични предимства

Интраартериалното приложение води до няколко значими фармакокинетични предимства

Първичен контакт с тумора

Както се спомена по горе лекарството се въвежда **директно в артерия**, която **захранва тумора с кръв**. Така медикаментът достига **директно и бързо до туморната тъкан**, преди да се разпредели в цялото тяло или да бъде метаболизиран от черния дроб.

При чернодробни тумори (напр. хепатоцелуларен карцином), медикаментът се въвежда в чернодробната артерия – основният източник на кръв за тумора – и така той се „удря“ локално, с максимална концентрация.

Научна основа:Според Teraoka et al. (2001), това позволява **по-висока ефикасност**, тъй като лекарството е най-активно в първия момент, когато концентрацията му е максимална.

Повишена локална концентрация

Когато лекарството се доставя **директно в кръвоснабдяването на тумора**, неговата концентрация в туморната тъкан може да бъде **многократно по-висока** – между **5 и 50 пъти**, в сравнение с обикновената венозна химиотерапия. При интравенозно вливане, лекарството се разрежда в общото кръвообращение и достига до тумора в по-ниска концентрация. При интраартериално приложение – например при колоректални метастази в черния дроб – концентрацията в тумора е много по-висока, което повишава терапевтичния ефект.

Източници:

1. Breedis et al., 1954 – едни от първите наблюдения върху чернодробната циркулация и локална терапия;

2. Gruber-Rouh et al., 2018 – съвременни данни от интервенционална онкология, които показват значително повишение на локалната концентрация и ефективност.

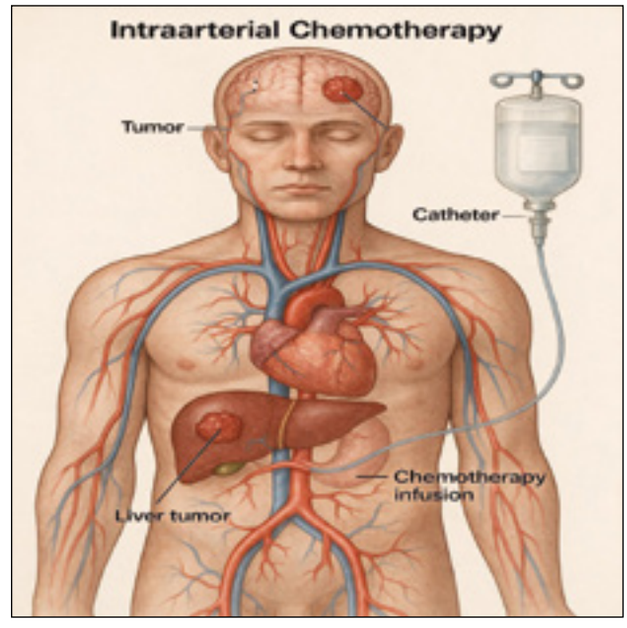
Намалена системна експозиция

Когато лекарството се инжектира локално, много по-малка част от него преминава в общото кръвообращение. Повечето се задържа и действа **само на мястото на тумора**. Това значително **намалява страничните ефекти** и токсичността върху здравите органи.

Роля на черния дроб (first-pass метаболизъм):

След като лекарството премине през тумора, остатъкът от него попада в черния дроб, където **бързо се метаболизира и разгражда**. Така то не достига в значителни количества до други органи като бъбреци, сърце или костен мозък.

- При метастази от колоректален карцином в черен дроб, лекарствата се въвеждат през **хепаталната артерия** — туморите в черния дроб получават над 80 % от кръвоснабдяването си от нея [(Breedis & Young, 1954)].
- При мозъчни тумори, **интракаротидната инфузия** осигурява целева експозиция, без да преминава през кръвно-мозъчната бариера [(Teraoka et al., 2001)].



Резултат:

- По-малко гадене, повръщане, косопад, имунен дефицит и др. странични ефекти,
- По-добро понасяне от пациентите,
- Възможност за по-високи дози локално без системна токсичност.

Обобщение:

Интраартериалната терапия предлага **по-ефективна и по-малко токсична алтернатива** на системната химиотерапия, особено при **локализирани тумори**, като:

- първичен чернодробен рак (HCC),
- метастази в черния дроб от колоректален рак,
- мозъчни тумори,
- саркоми и др.

Селективна катетеризация и прецизно насочване

Използването на **ангиография**, **микрокатетри** и **навигирани системи** позволява:

- Изолиране на конкретни артерии, хранещи тумора (суперселективност)
- Намаляване на системната токсичност
- Минимизиране на риска от медикаментозен рефлукс

Този подход е особено важен при сложна съдова анатомия (напр. в мозъка, ретината или панкреаса), където **точността определя терапевтичния ефект и безопасността** [(Gruber-Rouh et al., 2018; Yamamoto et al., 2019)]

Влияние върху туморната микросреда

Високите локални концентрации на химиотерапевтици водят до:

- **Бързо увреждане на туморната съдова ендотелна стена**
- **Повишена капилярна пермеабилност** и по-добра инфилтрация на медикамента
- **Индуцирана некроза и исхемия** в съчетание с емболизация (при TACE)

Сравнение – Интраартериална срещу Венозна химиотерапия

[Интраартериална химиотерапия] → **[Висока концентрация в тумора]**

↓ ↓

[Туморен съд] **[Бърз ефект, по-голяма ефективност]**

↓ ↓

[Черен дроб (метаболизъм)] **[По-малко странични ефекти]**

[Венозна химиотерапия]* → *[Разреждане в системната циркулация]

↓ ↓

[Цял организъм] ***[Ниска концентрация в тумора]***

↓ ↓

[Повече странични ефекти]

Извод: Локалното лечение води до **добър туморен отговор** и **по-добро качество на живот**.

Първичен контакт с тумора при първичен чернодробен карцином – как работи?

[Катетър]

↓

[Чернодробна артерия] ← инжекция на лекарство

↓

[Тумор] ← директен контакт и висока концентрация

↓

[Останалото лекарство] → [Черен дроб] → [Метаболизъм] → [Излъчване с урината]

Така минимална част достига до останалата част на тялото.

При **метастази в черния дроб от колоректален карцином**

Метод: Интраартериална химиотерапия с флуороурацил (5-FU), през поставен постоянен порт-катетър в чернодробната артерия.

Резултат:

- Намаляване на метастазите с 40% след 3 месеца;
- Минимални странични ефекти – без алопеция, запазен апетит;

Извод: Интраартериалната терапия осигурява **ефективен локален контрол**, без типичната токсичност от венозна химиотерапия.

КТ (компютърна томография) с контраст

Използва се най-често 4–6 седмици след процедурата, за да се оцени:

- дали туморът е намалил обема си;
- дали има некроза в центъра му (липса на кръвоснабдяване);
- дали има нови или останали активни лезии.

Признаци на ефективно лечение:

- ↓ намаляване на обема на тумора;
- отсъствие на контрастно натрупване в центъра на тумора (свидетелство за некроза);
- обгръщаща зона на фиброза или калцификация.

Пример (описание на изображение):

„При контролно КТ изследване се наблюдава зона с хиподензна некроза в централната част на тумора, без контрастно усилване. Обемът е редуциран с около 30%. .“

Магнитен резонанс (MRI)

По-чувствителен от КТ, особено при чернодробни тумори. Позволява по-добра визуализация на:

- васкуларизацията на тумора;
- остатъчна жизнена тъкан;
- зоната на емболизация.

Техники:

- **T1 с контраст (динамични серии):** показва дали има активен приток на кръв в тумора;
- **DWI (дифузионно теглени изображения):** засичат клетъчна плътност – активен тумор или некроза.

Примерен резултат:

„След TACE се наблюдава зона с липса на контрастно усилване в артериална и венозна фаза. DWI показва хипоинтензна зона, консистентна с туморна некроза. Останалата част от черния дроб е със запазена структура.“

Оценка по критерии (mRECIST или RECIST):

За научна и клинична обективност се използват стандартизирани методи:

- **RECIST** – измерване на обема на лезии и процентно сравнение;
- **mRECIST (modified RECIST)** – специално за HCC, отчита контрастно усилване.

Примерен резултат:

- „Частичен отговор“ – >30% редукция на тумора по диаметър;
- „Пълен отговор“ – изчезване на контрастно усилване;
- „Прогресия“ – >20% увеличение или нови лезии.

Заключение:

Образните изследвания (CT и MRI) са **златен стандарт** за проследяване на ефекта от интраартериална терапия. Те потвърждават:

- степента на туморен отговор;
- наличие на некроза;
- нуждата от допълнителна интервенция или терапия.

Примерно КТ изображение – чернодробен тумор (преди и след TACE)

Преди лечение (КТ с контраст – артериална фаза)

[Схема]

+---------------------------+

| |

| ○○○○○ (тумор) | ← Обемна лезия в дясния черен дроб

| ■■■■ (контрастно | с ясно усилване – активна васкуларизация

| усилване) |

| |

+----------------------------+

Легенда:

○ – туморни граници

▉ – контрастно усилване (жив тумор)

След лечение (КТ с контраст – артериална фаза)

[Схема]

+----------------------------+

| |

| ○○○○○ (същата зона) | ← Размерът може да е леко намален

| ▒▒▒▒▒ (липса на усилване) | ← Централна некроза, без приток на кръв

| |

+----------------------------+

Легенда:

○ – туморни граници

▒ – некроза, мъртва тъкан (без контраст)

Примерно MRI изображение – динамичен T1 с контраст

Преди TACE (контраст в артериална фаза):

+----------------------------+

| ⭕ Тумор (хиперинтензен) | ← Силен сигнал в артериална фаза

+----------------------------+

Тълкуване: активен кръвоток в тумора → жизнена тъкан

След TACE:

+----------------------------+

| ◯ Тумор (хипоинтензен) | ← Липса на сигнал, не усилва → некроза

+----------------------------+

Тълкуване: туморът е «изключен» от кръвообращението

Графично сравнение – контрастно усилване преди и след лечение

Контрастен сигнал (плътност / HU или интензитет / MRI)

|

| ▉▉▉ ← Преди лечение (високо усилване)

| ▓▓▓

| ▒▒▒ ← След лечение (намалено / липсващо усилване)

|_____

Време

Обобщение на визуалните белези след ефективна интраартериална терапия:

Образен метод	Признак на ефект	Значение
КТ с контраст	Липса на артериално усилване	Некроза, липса на активен тумор
MRI T1+контраст	Хипоинтензна зона	Изключен тумор от кръвообращението
MRI DWI	↓ сигнал	Намалена клетъчна плътност (некроза)

При някои тумори, високата концентрация на медикаменти преодолява **ефлукс-медиираната резистентност**, включително чрез инхибиране на **P-glycoprotein** [(Yamada et al., 1984; Marelli et al., 2019)].

Ефлукс-медиираната резистентност

1. Ефлуксни помпи (Efflux pumps)

Това са **трансмембранни протеини**, които се намират на повърхността на клетките и **„изпомпват“ токсични вещества** (включително химиотерапевтици) извън клетката. Така те **намаляват вътреклетъчната концентрация на лекарството**, което води до **намалена ефективност**.

2. P-glycoprotein (P-gp / MDR1)

P-glycoprotein е най-известният ефлуксен протеин от семейството **ABC-транспортери**. Изразява се особено в тумори с т.нар. **мултилекарствена резистентност (MDR)**.

Механизъм:

- Вкарва се химиотерапевтик в клетката;
- P-gp го „изхвърля“ обратно извън клетката;
- ↓ Вътреклетъчна концентрация → ↓ Цитотоксичност → ↓ Ефект на лечението.

Как високата локална концентрация може да преодолее този ефект

1. Превъзмогване на „ефлуксния праг“

Когато се използва **интраартериална химиотерапия**, медикаментът **се въвежда директно в артерията, захранваща тумора**, което води до **много по-висока локална концентрация** – понякога **до 50 пъти по-висока**, отколкото при венозно приложение.

Това **„претоварва“ P-glycoprotein механизма**, защото:

- има **твърде много молекули на медикамента**;
- ефлуксните помпи не могат да ги „изпомпят“ достатъчно бързо;
- въпреки активността на P-gp, **вътреклетъчното ниво на лекарството остава цитотоксично**.

Според Yamada et al. (1984) и Marelli et al. (2019), този подход **може частично или напълно да преодолее ефлукс-медиираната резистентност**.

2. Локална инхибиция на P-glycoprotein

При някои химиотерапевтици (напр. доксорубицин, паклитаксел), **самите високи концентрации временно инхибират активността на P-gp**, което **позволява на повече молекули да навлязат и останат в туморната клетка**.

Това не е директна фармакологична инхибиция, а **концентрационен ефект** – подобен на това да «залее» клетките с медикамент, който помпите не могат да изхвърлят бързо.

Примери от практика и литература:

Yamada et al., 1984

Показват, че при животински модели с хепатомни клетки, **висока концентрация на доксорубицин, приложена интраартериално**, преодолява мултилекарствената резистентност, дължаща се на P-glycoprotein.

Marelli et al., 2019 (Journal of Oncology)

В клинично проучване върху пациенти с метастатичен колоректален рак, лекувани с интраартериална химиотерапия, се наблюдава:

подобрен отговор на туморите, демонстриращи P-gp експресия;

по-висока некроза и по-нисък процент прогресия в сравнение с венозна терапия.

Заключение

P-glycoprotein е един от главните механизми на тумор-на лекарствена резистентност.

Интраартериалната химиотерапия, чрез:

- директно приложение към тумора,
- създаване на изключително висока локална концентрация,
- временно «изключване» на ефлуксните помпи,

може да **преодолее ефлукс-медиираната резистентност** и да постигне по-добри клинични резултати.

Имуно-модулиращ ефект и системен отговор

Макар ИАХТ да се прилага локално, се наблюдават **вторични системни ефекти**:

- **Освобождаване на туморни антигени** след некроза → активиране на Т-клетъчен отговор
- **„Abscopal effect“** – регресия на отдалечени метастази при комбиниране с имунна терапия или лъчение [(Maeda et al., 2020, *J Clin Oncol*)]

Освобождаване на туморни антигени → активация на Т-клетки

Когато туморната тъкан **умира вследствие на некроза**, причинена от ИАХТ (или TACE), клетъчните структури **се разрушават** и в междуклетъчното пространство **се освобождават тумор-асоциирани антигени (TAA)** – специфични молекули, които **не са били достъпни за имунната система преди това**.

Тези антигени:

- се поемат от **антиген-представящи клетки (APCs)** – като дендритни клетки,
- се представят на **CD8+ цитотоксични Т-клетки** в лимфните възли,
- инициират **Т-клетъчен отговор**, който разпознава и унищожава туморните клетки, включително **отдалечени метастази**.

Това се нарича „индукция на противотуморен имунен отговор“.

Abscopal ефект (от лат. „ab scopus“ – извън целта)

Това е **феномен**, при който локално лечение на тумор (напр. чрез ИАХТ или радиотерапия) води до **регресия на далечни, необлъчени или нетретирани метастази**, в резултат на **системна имунна реакция**.

Според **Maeda et al., 2020 (J Clin Oncol)**, при комбиниране на ИАХТ с:

- **имунотерапия (напр. PD-1/PD-L1 инхибитори)** или
- **лъчелечение**,

се създава мощен тумор-специфичен имунен отговор, способен да **разпознае и атакува отдалечени туморни клетки**.

Механизъм на abscopal ефекта:

1. **Интраартериалната терапия причинява некроза** на първичния тумор.
2. **Туморни антигени се освобождават** и активират антиген-представящите клетки.
3. **Имунната система «обучава» Т-клетките** да разпознават туморни клетки.
4. **Т-клетките циркулират в кръвта** и достигат до **метастатични огнища**, където **унищожават клетките със същите антигени.**

Примерен клиничен случай:

Пациент с **HCC** получава TACE + имунотерапия с **nivolumab (PD-1 инхибитор)**.

Наблюдава се:

- регресия на лекувания тумор,
- **паралелна регресия на нелекувани белодробни метастази**,
- повишени нива на активирани CD8+ Т-клетки в периферната кръв.

Извод: **локално лечение + имуномодулация → системен отговор**

Обобщение на системния имунен ефект на ИАХТ:

Механизъм	Ефект
Некроза на тумора	Освобождаване на туморни антигени
Активиране на APC и Т-клетки	Т-клетъчен отговор срещу туморни клетки
Abscopal ефект	Унищожаване на далечни метастази
Комбинация с имунотерапия	Потенциране на имунния отговор

Инфографика (описателна):

[ИАХТ] → [Туморна некроза] → [Антигени]

↓

[APC → Т-клетки]

↓

[Системна циркулация]

↓

[Далечна метастаза] → [Т-клетъчна атака]

Ограничения на метода

Въпреки предимствата, ИАХТ има и специфични ограничения:

- **Хетерогенна васкуларизация на тумора** – неравномерна доставка
- **Артериовенозни шънтове** – заобикаляне на туморната зона
- **Рискове от рефлукс на медикамента** – води до увреждане на здрави тъкани
- **Системна токсичност**, ако дозата не е адаптирана към кръвоснабдяването и метаболизма на пациента [(Teraoka et al., 2001; Ensminger et al., 1983)]

Литературна справка: Механизъм на действие на ИАХТ

Източник	Описание	Линк
Ensminger WD et al., 1983	Фармакокинетика на ИАХТ	PubMed
Breedis C, Young G, 1954	Чернодробно кръвоснабдяване при метастази	PubMed
Teraoka S et al., 2001	Интракаротидна терапия при глиобластом	PubMed
Gruber-Rouh T et al., 2018	Интервенционална ангиография в ИАХТ	Cancer Imaging
Marelli L et al., 2019	Терапевтични носители и микросфери	J Control Release
Yamamoto E et al., 2019	ИАХТ в главата и шията	PubMed
Maeda M et al., 2020	Imunomodulation and abscopal effect	JCO

Клинична ефективност и доказателства от проучвания

Интраартериалната химиотерапия е прилагана в различни клинични сценарии – от неоадювантна до палиативна терапия.

Панкреасен карцином

Панкреасният карцином се характеризира с лоша васкуларизация, агресивно поведение и ниска преживяемост. ИАХТ се прилага при **локално авансирани или метастатични форми**, особено когато е невъзможна резекция.

Интраартериална химиотерапия (ИАХТ) при панкреасен карцином

Обща концепция:

ИАХТ при панкреасен рак се използва с цел:

- **повишаване на локалната концентрация** на медикаменти в тумора;
- **намаляване на системната токсичност**;
- **преодоляване на химио-резистентността**, особено при мултилекарствена резистентност (чрез високи локални дози);
- **индукция на туморна некроза** → възможна резектабилност или имуно-активация.

Показания за ИАХТ при панкреасен карцином:

Тип на заболяването	Роля на ИАХТ
Локално авансирал (нерезектабилен)	Неоадювантна – за конвертиране в резектабилен
Гранично резектабилен	Подготовка преди операция
Метастатичен с локален контрол	Локално-палиативен подход

Приложение и техника

- **Катетър** се въвежда в **чревната артерия (celiac trunk)** или **панкреатодуоденалната артерия**, която захранва тумора.
- Често се използва **постоянен порт** за многократни инфузии.
- Медикаменти:
  - **5-FU**, **Gemcitabine**, **Mitomycin C**, **Oxaliplatin**
  - Нови формули като **nanoliposomal irinotecan**

Цел: да се достигне **максимална цитотоксичност в тумора**, без да се увреждат околните тъкани (дванадесетопръстник, съдове, нервни плексуси).

Клинични резултати и проучвания

Yamada et al., 1984

Показват повишена локална ефективност при използване на ИАХТ в сравнение с венозно приложение, особено при химио-резистентни панкреасни тумори.

Arai et al., 2006

При пациенти с **локално авансирал рак**, комбинираната ИАХТ с радиотерапия води до:

- обективен туморен отговор: ~40–60%
- R0 резекция след неоадювантна терапия: до 25%
- преживяемост: до 18–24 месеца

Kobayashi et al., 2020 (J Gastrointest Oncol)

Показват, че ИАХТ води до **контрол на локалната болест** и може да се използва в комбинация с **имунотерапия или лъчетерапия**, за да се индуцира **системен ефект (abscopal effect)**.

Комбинации с хирургия и лъчетерапия

1. ИАХТ + хирургия (неоадювантна терапия)

- При **гранично резектабилен** или **локално авансирал тумор**, ИАХТ може да:
  - предизвика **регресия на тумора**;
  - намали инвазията в съдове (особено V. mesenterica superior);
  - **позволи резекция с отрицателни граници (R0)**.

  При успех → операция след 4–6 седмици
  Това увеличава преживяемостта с 6–12 месеца

ИАХТ + лъчетерапия (конкурентна или последователна)

Цел: **радиосенситизация** на тумора

- ИАХТ „подготвя“ тъканта, а радиотерапията довършва остатъчните клетки
- Намалява нуждата от високи системни дози

Проучвания показват:

- Повишен локален контрол до 70–80%
- По-малка токсичност в сравнение със системна химиорадиотерапия

Предимства на ИАХТ при панкреасен рак:

Предимство	**Обяснение**
Висока локална концентрация	Преодолява бариерата на туморната строма
По-ниска системна токсичност	Не натоварва черен дроб, костен мозък
Потенциал за R0 резекция	При авансирани, но локализирани тумори
Имуно-модулация	Освобождаване на антигени → системен отговор
Комбинируемост	Подходяща с лъчетерапия и имунна терапия

Ограничения и предизвикателства:

- Нужда от **високо специализирана интервенционална техника**
- Риск от **исхемия или гастроинтестинална токсичност**
- Не всички пациенти са подходящи (напр. при екстензивна метастатична болест)
- Все още **не е стандартизиран метод**, основно в рамките на проучвания и специализирани центрове

Заключение

Интраартериалната химиотерапия предлага реална възможност за:

- повишаване на локален контрол;
- увеличаване на резектабилността;
- подобряване на преживяемостта при внимателно подбрани пациенти.

В комбинация с **лъчетерапия** и/или **оперативна намеса**, тя може да се превърне в **ключов компонент на мултимодалното лечение** на панкреасния карцином.

Мета-анализ (Liu et al., 2019, *Medicine (Baltimore)*):

- Включени: 6 RCT, 298 пациенти
- Частична ремисия (PR): **повече от 2 пъти по-често** спрямо системна терапия (RR = 1.99; 95 % CI: 1.50–2.65)
- Клинична полза: RR = 2.34
- Тежка хематологична токсичност: **значимо по-рядка** (RR = 0.76)
- Медиана на преживяемост: **5–21 месеца** (ИАХТ) срещу **2.7–14 месеца** (i.v.)

***Литература**: Liu et al., 2019 – PubMed ID: 31725452*

Обобщена таблица: **ИАХТ при панкреатичен карцином**

Параметър	Данни / Описание
Показания	Локално авансирал (нерезектабилен); Гранично резектабилен; Палиативно при метастази
Цел	Повишаване на локалния отговор; Намаляване на туморния обем; Преодоляване на лекарствена резистентност
Често използвани медикаменти	5-FU; Gemcitabine; Mitomycin C; Oxaliplatin; Irinotecan (липозомна форма)
Метод на приложение	Катетър в celiac trunk или панкреатодуоденални артерии; Възможност за поставяне на порт за дългосрочно лечение

Параметър	Данни / Описание
Комбинирани подходи	ИАХТ + лъчетерапия; ИАХТ + хирургия (неоадювантно); ИАХТ + имунотерапия (в проучвания)
Туморен отговор	Частична редукция в 40–60% от случаите при локално авансирали форми
R0 резекция след ИАХТ	До 25% при гранично резектабилни или локално авансирали тумори
Средна преживяемост	12–24 месеца (варира според стадий и комбинирани методи)
Системни ефекти / имунен отговор	Потенциално освобождаване на туморни антигени; Активиране на Т-клетки; Възможен abscopal ефект при комбиниране
Странични ефекти	Гастроинтестинална токсичност; Исхемични усложнения; Неутропения (по-рядко)
Основни проучвания и автори	Yamada et al., 1984; Arai et al., 2006; Kobayashi et al., 2020

Главата и шията – локално напреднал рак

ИАХТ е използвана заедно с радиотерапия (IACRT) при **локално напреднали тумори на главата и шията**, когато органосъхраняващата стратегия е от значение.

Интраартериална химиотерапия при тумори на глава и шия (HNSCC)

Клинични показания за ИАХТ при HNSCC

Показания за интраартериална химиотерапия (ИАХТ) при различни клинични ситуации

Клинична ситуация	Показание за ИАХТ
Локално авансирал плоскоклетъчен карцином на: назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс, устна кухина	Първична терапия при желание за органосъхраняващо лечение или когато хирургията би била силно инвалидизираща
Рецидивен тумор, неподлежащ на повторна операция	Локално контролиране, често в комбинация с радиотерапия
Неоперабилен тумор със съдово или костно инфилтриране	Палиативна индикация или редукция на туморната маса
Подготовка за органосъхраняваща хирургия	Неоадювантно лечение с цел намаляване на обема и осигуряване на хирургични граници

Техника на интраартериално приложение

- **Катетър се въвежда селективно в клонове на външната каротидна артерия** (напр. **лицева**, **максиларна**, **езикова**), които кръвоснабдяват тумора.
- Използват се **микрокатетри** за точно насочване и минимално увреждане на здрави тъкани.
- Може да се използва и **хемодиализа или неутрализация с натриев тиосулфат**, за да се редуцира системната токсичност (особено при използване на cisplatin).

Често използвани медикаменти

Медикамент	**Бележки**
Cisplatin (CDDP)	Най-често използван. Отличен локален ефект, особено при съчетаване с радиотерапия
5-FU (флуороурацил)	Комбинация с cisplatin или при монотерапия
Docetaxel, Paclitaxel	При рецидивиращи тумори
Methotrexate	По-рядко използван, при ниско-токсични схеми

Комбинация с лъчетерапия (Concomitant intra-arterial chemoradiotherapy - IA-CRT)

Най-често използваният и проучен метод

- **Едновременно провеждане на ИАХТ и конвенционална или IMRT лъчетерапия**
- Използва се особено при **органосъхраняващи подходи** – напр. при тумори на ларинкса или хипофаринкса
- **Постигат се резултати, сравними с хирургия**, без необходимост от ларингектомия

Проучване: Homma et al., 2009

- IA-CRT с cisplatin (150 mg/m²) + радиотерапия
- **5-годишна преживяемост: ~70%**
- **Функционално съхраняване на ларинкса: 80%**

Комбинация с хирургия

- Използва се **като неоадювантна терапия** преди операция:
  - намалява туморния обем;
  - подобрява резектабилността;
  - създава възможност за **по-малко радикални и функционално щадящи операции**.

Проучвания показват, че предоперативната ИАХТ може да подобри **локалния контрол** и **да намали нуждата от тотална ларингектомия** при някои пациенти.

Клинични резултати и доказателства

Проучване / Автор	Интервенция	Основни резултати
Homma et al., 2009	IA-CRT с cisplatin	• 5-годишна преживяемост: **70%** • Ларинкс-съхраняване: **80%**
Yokoyama et al., 2011	ИАХТ при орофарингеален рак	• Пълен отговор: **65%** • Локален контрол: **80%**
Fujiwara et al., 2018	IA-CRT за хипофаринкс	• Преживяемост при органосъхранение: **76%** на 3 години
Takayama et al., 2017	IA-неоадювантно + хирургия	• Повишена честота на R0 резекция • Подобрени функционални резултати

Предимства и рискове

Предимства	**Рискове / недостатъци**
Висока локална концентрация на медикамента	Необходима е висока експертиза (интервенционална)
По-малко системна токсичност	Рискове от исхемия, улцерации, некроза
По-добър локален контрол	Висока цена и ограничена достъпност
Запазване на органи и функции	Не е подходяща при големи съдови инвазии

Бъдещи посоки и комбинирани подходи

- **ИАХТ + имунотерапия (напр. PD-1/PD-L1)** – в клинични проучвания за тумори на орофаринкс (особено HPV-негативни)
- **ИАХТ с наночастици** – за по-прецизно насочване към тумора
- **ИАХТ + фотодинамична терапия** – изследва се за тумори в устна кухина

Заключение

- Интраартериалната химиотерапия е **ефективна и сравнително добре проучена алтернатива или допълнение** към конвенционалното лечение при тумори на глава и шия.
- Комбинацията ѝ с **лъчетерапия (IA-CRT)** води до високи нива на **локален контрол и органосъхранение**, с **доказани резултати при орофарингеални, ларингеални и хипофарингеални тумори**.
- В селектирани случаи ИАХТ **може да замени или допълни хирургичното лечение**, особено при пациенти, които не са подходящи за пълна резекция или желаят функционално съхраняване.

Систематичен обзор (Takayama et al., 2020):

- Обхванати: 34 проучвания, 1890 пациенти
- Пълна ремисия (CR): **~81 %**
- 3-годишна преживяемост (OS): **75 %**
- 5-годишна OS: **68 %**
- Токсичност: Обратима (мукозит, левкопения, дерматит)

***Литература**: Takayama et al., 2020 – PubMed ID: 32702990*

Орофаринкс / Устна кухина (Неоадювантна терапия)

Проучване от Mayo Clinic (Moore et al., 2003) – 52 пациенти с резектабилни тумори:

- ИАХТ с **високодозов цисплатин (150 mg/m²)**
- Клиничен отговор: 69 %
- Патологична пълна ремисия: 25 %
- 5-годишна OS: 77 %; DFS: 59 %

***Литература**: Moore et al., 2003 – PubMed ID: 12525565*

Чернодробни тумори (HCC и метастази)

Основен принцип на ИАХТ при чернодробни метастази от CRC

Черният дроб има **двойно кръвоснабдяване**:

- 75% – **портална вена** (захранва нормалния паренхим)
- 25% – **чернодробна артерия** (захранва предимно метастатичните тумори)

Това прави възможно:

- директно инжектиране на химиотерапия в **чернодробната артерия**
- **селективно насочване към метастазите**, с минимално въздействие върху здравата тъкан

Основни показания

Ситуация	Показание за ИАХТ
Множество чернодробни метастази от CRC	При нерезектабилни, но локализирани в черния дроб
Изчерпване на системна химиотерапия	Като алтернатива на палиативна системна терапия
Неоадювантна цел	За намаляване на обема и евентуална резектабилност
Рецидив след операция и системна терапия	Локален контрол, удължаване на преживяемостта

Техника на интраартериално приложение

- Поставя се **порт-катетър** (т.нар. **Hepatic Arterial Infusion – HAI**), най-често в **a. hepatica propria** чрез феморална или радиална артерия.
- Чрез селективна катетеризация и микрокатетри се насочва химиотерапията към **захранващите тумора съдове**.
- Процедурата се повтаря циклично на всеки 2–4 седмици.

Медикаменти, използвани при ИАХТ

Медикамент	Коментари
5-Fluorouracil (5-FU)	Най-често използван. Продължителна инфузия.
Oxaliplatin	Може да се използва в комбинация с 5-FU
Irinotecan (FOLFIRI)	Включен в някои протоколи
Mitomycin C	Понякога се използва при изчерпване на други режими
Leucovorin	Усилва ефекта на 5-FU
Bevacizumab (i.a.)	Изследва се в комбинация – ангиогенезна блокада

Важно: прилагането на химиотерапия директно в чернодробната артерия позволява **много по-високи локални концентрации** (5–20 пъти) с **по-малка системна токсичност**.

Комбинирани подходи

ИАХТ + системна химиотерапия

- Често се прилага **паралелно с FOLFOX или FOLFIRI** системно
- Цел: лечение на микрометастази извън черния дроб

ИАХТ + хирургична резекция / аблация

- Неоадювантна роля: **намаляване на туморен обем преди резекция**
- Следоперативна роля: **предотвратяване на чернодробни рецидиви**

ИАХТ + емболизация (TACE)

- При избрани пациенти: **добавяне на емболизиращи частици** за повишен ефект

Клинични резултати

Показател	Типични стойности при ИАХТ
Обективен отговор (PR + CR)	50–80%
Контрол на чернодробната болест	>80%
Средна преживяемост (нерезектабилни метастази)	20–30 месеца
Преживяемост след downstaging и резекция	до 40–50 месеца
Токсичност (степен ≥3)	под 20% при добра техника и селекция

Данни от проучвания

Проучване / център	Основни резултати
Memorial Sloan Kettering (MSKCC)	HAI с 5-FU + левковорин + oxaliplatin:
Средна преживяемост: 29 месеца; 2-год. контрола: 76%	
HAT Study (Phase II)	HAI + системна FOLFOX: подобрен локален контрол и по-дълга преживяемост спрямо само системна терапия
Kemeny et al., 2001–2014	HAI + резекция → преживяемост до 5 години в подгрупи
German IHP Study (2020)	Изследва се IHP (изолирана перфузия) – подобни резултати с по-малко токсичност

Предимства на ИАХТ при чернодробни метастази от CRC

Предимство	Обяснение
Висока локална концентрация	Преодолява туморната резистентност
По-ниска системна токсичност	Минава през черния дроб → бърз метаболизъм
Комбинируемост с операция и системна терапия	Повишава ефективността на мултимодалното лечение
Подобряване на резектабилността	Тумори стават подходящи за хирургия
Потенциал за имунна активация (при некроза)	Стимулира системен отговор

Рискове и усложнения

Рискове	Превенция / управление
Хепатотоксичност	Мониториране на чернодробни ензими
Холецистит, исхемия на жлъчката	Избягване на прекомерна доза и неправилна катетеризация
Инфекция на катетър	Асептична техника и антибиотична профилактика
Стомашно-чревни язви	Предпазване на гастродуоденалните съдове

Заключение

ИАХТ при чернодробни метастази от CRC е **ефективна и доказана стратегия** за локален контрол, особено при:

- нерезектабилни или множествени метастази;
- изчерпани системни опции;
- нужда от downstaging преди операция.

Прилага се успешно **самостоятелно или в комбинация със системна химиотерапия, радиология и хирургия**, като значително подобрява преживяемостта и контрола на заболяването.

- **Хепатоцелуларен карцином (HCC)** – най-честият първичен чернодробен тумор
- **Интраепителен холангиокарцином (iCCA)** – по-рядък, но агресивен

Ще разгледаме ИАХТ като самостоятелно лечение и в **комбинация с хирургия, лъчетерапия, имунотерапия и таргетна терапия**.

Биологична основа за ИАХТ при HCC и iCCA

Причина за ефективността:

- HCC получава над 90% от кръвоснабдяването си от чернодробната артерия
- Здравият чернодробен паренхим се храни главно от **порталната вена** Това позволява насочване на химиотерапия **директно към тумора**, с **минимално въздействие върху здравата тъкан**

Показания за ИАХТ при първични чернодробни тумори

Клинична ситуация	**Показание за ИАХТ**
Локално авансирал HCC	Да – като алтернатива на системна терапия
Нерезектабилен тумор, без екстрахепатална болест	Да – с възможност за downstaging
Рецидив след резекция или аблация	Да – за локален контрол
В комбинация със системна терапия	Да – в мултимодални схеми
Интраепителен холангиокарцином (нерезектабилен)	Да – експериментално, с доказана ефективност

Видове интраартериални терапии

Интраартериална химиотерапия (HAI – Hepatic Arterial Infusion)

- Продължителна инфузия на медикамент (напр. **5-FU, cisplatin, oxaliplatin**) чрез катетър в **a. hepatica**
  - Използва се при:
  - големи HCC;
  - мултифокални HCC;
  - нерезектабилен холангиокарцином

TACE (Transarterial Chemoembolization) – стандарт при HCC

- Инжектиране на химиотерапия (напр. **doxorubicin, cisplatin**) + **емболизиращи частици**
- Частиците спират притока на кръв → води до **туморна исхемия и некроза**
- Най-често при **интермедиерен HCC (BCLC стадий B)**

TARE / SIRT (радиоемболизация)

- Вместо химиотерапия се използват **радиоактивни микросфери** (напр. **90Yttrium**)
- Комбинира ефект на емболизация и радиация
- Подходящо при:
  - портална хипертония;
  - тромбоза на портална вена;
  - пациенти, неподходящи за TACE

Използвани медикаменти при ИАХТ / TACE

Медикамент	Приложение
Doxorubicin	Най-често при TACE (в липозомна форма – DEB-TACE)
Cisplatin	Алтернатива, често в комбинация с 5-FU
5-FU / Capecitabine	При HAI (перфузия)
Mitomycin C	Добавка при холангиокарцином
Oxaliplatin	Често при холангиокарцином

Комбинирани подходи

ИАХТ + Хирургия

- **Неоадювантно приложение** при гранично резектабилен HCC или iCCA
- Може да доведе до **downstaging** и **възможност за R0 резекция**
- Използва се също при **рецидивен HCC** след резекция

D'Avola et al., 2017:

- при пациенти с HCC, лекувани с TACE преди резекция → **по-нисък риск от рецидив и по-добра преживяемост**

ИАХТ + Лъчетерапия (SBRT / EBRT / TARE)

- При тумори близо до съдове, където хирургията е рискована
- Цел: **локален контрол** при неоперабилни HCC или iCCA
- **TARE (SIRT)** често се комбинира с **системна терапия**

ИАХТ + Системна терапия / Имунотерапия

- Нова насока: комбиниране на TACE/HAI с:
  - **Atezolizumab + Bevacizumab** (IMbrave150 схема)
  - **Lenvatinib + Pembrolizumab**
- **Цел:** подобряване на отговора и активиране на системен имунен ефект

Клинични резултати и ефективност

Показател	Типични стойности
Контрол на тумора (локален отговор)	60–90% при TACE / HAI
Средна преживяемост (нерезектабилен HCC)	20–30 месеца при TACE
Средна преживяемост при iCCA	14–20 месеца при HAI ± системна терапия
Конверсия към резектабилност	~15–30% при комбинирана терапия

Предимства и ограничения

Предимства	Ограничения и рискове
Висока локална ефективност	Не се прилага при екстрахепатално разпространение

Предимства	Ограничения и рискове
По-ниска системна токсичност	Риск от хепатотоксичност или холецистит
Комбинируемост със системни терапии	Изисква опитен интервенционален екип
Downstaging за хирургия	Не всички пациенти отговарят

Ключови проучвания

Проучване / Автор	Основни резултати
Llovet et al., 2002 (Barcelona)	TACE подобрява преживяемост спрямо поддържаща терапия
IMbrave150, 2020	Atezolizumab + Bevacizumab превъзхождат Sorafenib; в комбинация с TACE – синергичен ефект
HAI в iCCA – D'Avola et al., 2021	Удължена преживяемост при нерезектабилен холангиокарцином

Заключение

Интраартериалната химиотерапия е ключова част от арсенала срещу първичните чернодробни тумори, особено при **нерезектабилни HCC и холангиокарциноми**. Тя постига **висока локална концентрация на медикаменти**, с минимална системна токсичност. Комбинирането ѝ с **хирургия, лъчетерапия и имунотерапия** може значително да подобри **преживяемостта и контрола на заболяването**.

Ретинобластом при деца

Ретинобластомът е **най-честият вътреочен злокачествен тумор при деца**, обикновено диагностициран преди 5-годишна възраст. През последните 10–15 години **интраартериалната химиотерапия (ИАХТ)** се превърна в **революционен метод** в лечението на това заболяване, с драматично подобрени резултати за **запазване на окото и зрението**, при минимални странични ефекти.

Какво представлява ретинобластомът

- Злокачествен тумор, възникващ от ретиналните клетки
- Може да бъде **едностранен** или **двустранен** (при наследствена форма)
- Често се открива чрез:
  - **левкокория** (бял зеничен рефлекс)
  - **страбизъм (кривогледство)**

Роля на интраартериалната химиотерапия (ИАХТ)

Цел:

- **Селективно въвеждане на химиотерапия директно в артерията на окото (a. ophthalmica)**
- Постига се **много висока локална концентрация** на медикамента в тумора

Минимална системна токсичност

Техника на ИАХТ:

- Провежда се от **детски интервенционален радиолог** под обща анестезия
- Въвежда се катетър през **a. femoralis → a. carotis → a. ophthalmica**
- Обикновено се прилагат 1–3 медикамента

Често използвани медикаменти:

Медикамент	Забележка
Melphalan	Основен медикамент (в повечето схеми)
Topotecan	Комбинира се при по-агресивни форми
Carboplatin	По-рядко, при по-големи тумори

Показания за ИАХТ при ретинобластом

Ситуация	Подход
Едностранен ретинобластом	Първа линия – ИАХТ с цел запазване на окото
Двустранен ретинобластом	ИАХТ за по-тежко засегнатото око; другото – системна терапия или локално
Рецидив след системна химиотерапия	Да – особено при изолирани вътреочни рецидиви
Отказ или невъзможност за системна терапия	Да – като алтернатива

Комбинирани подходи

ИАХТ + локални терапии

- **Лазерна коагулация / криотерапия**
- **Интравитреална химиотерапия** – при **витреални сийдинги** (разсейки в стъкловидното тяло)
- Много ефективно при комбиниране с ИАХТ

ИАХТ + лъчетерапия (EBRT или Plaque therapy)

- Използва се **само при крайна необходимост** заради риск от вторични тумори при наследствена форма
- По-често се прилага **брахитерапия (йод-125 plaque)** – локализирана, с по-малко странични ефекти

ИАХТ + хирургия (енуклеация)

- Провежда се **само при напреднал, нелечим тумор** (напр. група E по ICRB)
- ИАХТ може да се използва **предоперативно за редуциране на риск от дисеминация**

Класификация и подходи (ICRB – International Classification for Retinoblastoma)

Група	Характеристики	Подход
A	Малки тумори, без сийдинги	Лазер / крио / +/- ИАХТ
B	По-големи тумори, но все още локални	ИАХТ ± локални терапии
C	Фокални сийдинги	ИАХТ + интравитреална химиотерапия
D	Дифузни сийдинги, витреални разсейки	ИАХТ + интравитреална терапия
E	Напреднали – фрагментация, хипема	Енуклеация (понякога с ИАХТ)

Резултати от проучвания

Проучване / Център	Основни резултати
Abramson et al., MSKCC	>90% запазване на окото при групи B–D Ниска токсичност
Munier et al., Швейцария	Отлични резултати при комбиниране с интравитреална терапия
Retinoblastoma Study Group	Под 5% нужда от енуклеация при първична ИАХТ (групи B–D)

Предимства и рискове на ИАХТ

Предимства	Потенциални рискове (редки)
Висока локална концентрация	Вазоспазъм на a. ophthalmica
Ниска системна токсичност	Ретинална исхемия, оток на клепача
Запазване на окото и зрителната функция	Технически предизвикателна процедура
Повторяемост (1–3 курса)	Не е подходяща при тромбоза или хипоплазия на a. ophthalmica

Заключение

Интраартериалната химиотерапия при ретинобластом е **съществена част от съвременното лечение**, особено при **едностранни или локално напреднали тумори (групи B–D)**. В комбинация с **интравитреална терапия, лазер и крио**, тя позволява **запазване на окото и зрението** при по-голямата част от пациентите. Хирургия и лъчетерапия остават резервни методи при **напреднали или резистентни форми.**

Китайско проучване (2021 г., Zhang et al.):

- 116 пациенти, 3 цикъла IAC
- Очно оцеляване:
  - Група D: **96.9 %**
  - Група E: **76.3 %**
- Ниска системна токсичност; най-чест страничен ефект – **витреално кървене (20 %)**

Литература: Zhang et al., 2021 – Front Oncol

Рак на млечна жлеза

Интраартериалната химиотерапия (ИАХТ) не е стандартна терапия при рак на млечната жлеза, тя се използва **в селектирани случаи**, особено при **локално авансирал, възпалителен, рецидивиращ или нерезектабилен рак на гърдата**.

Биологична и клинична основа за ИАХТ при рак на гърдата

- **Млечната жлеза** се кръвоснабдява основно от:
  - a. thoracica interna
  - a. thoracica lateralis
  - a. subclavia
- При напреднал локален тумор или рецидив в гръдната стена, **директното интраартериално въвеждане на химиотерапия** позволява:
  - **висока локална концентрация на медикамента**
  - **намалена системна токсичност**
  - **по-добро туморно проникване**, особено в зони с фиброза или некроза

Основни показания за ИАХТ при рак на гърдата

Ситуация	Подход с ИАХТ
Локално авансирал рак на гърдата (T4)	Неоадювантна терапия за downstaging
Възпалителен карцином на гърдата (IBC)	Комбинирана терапия за бърз контрол
Локален рецидив след операция и лъчетерапия	Палиативна или консолидираща терапия
Пациенти с противопоказания за системна химиотерапия	Локализирана терапия с ниска токсичност
Интрадуктален рак с обширно инфилтриране	Експериментално / клинични проучвания

Техника на приложение

- Използва се **селективна катетеризация** на артерии, захранващи тумора:
  - **a. subclavia** → a. thoracica interna → към млечната жлеза

- Поставя се **порт-катетър** за многократни апликации (HAI)
- Процедурата се извършва от **интервенционален онколог**

Медикаменти, използвани за ИАХТ

Медикамент	Бележки
Cisplatin	Основен локално активен агент
Doxorubicin	Отлична активност срещу тумори на гърдата
5-FU	Добавя се при мултиагентни схеми
Paclitaxel / Docetaxel	Прилага се в някои протоколи
Mitomycin C	Понякога се използва при рецидиви

Комбинация с други терапии

ИАХТ + хирургия (неоадювантно приложение)

- При **големи, фиксирани тумори**
- ИАХТ води до **намаляване на тумора**, **инфилтрацията в кожата или гръдната стена**
- Може да позволи **радикална мастектомия с по-добри граници**

Chen et al., 2008:

При 37 жени с нерезектабилен рак на гърдата, ИАХТ води до **обективен отговор в 81%**, и позволи операция при 54%

ИАХТ + лъчетерапия

- Използва се при:
  - Рецидив в гръдната стена след мастектомия и лъчетерапия
  - Невъзможност за повторно облъчване (радиационна граница достигната)
- Комбинацията **усилва локалния контрол** и **намалява болка, кървене, кожни лезии**

Kinoshita et al., 2006:
Комбинация от ИАХТ (5-FU + cisplatin) с лъчетерапия → 72% локален контрол при рецидиви

ИАХТ + системна терапия

- Може да се използва **в комбинация с хормонална терапия или таргетна терапия (HER2)**
- Например: **ИАХТ + trastuzumab (Herceptin)** при HER2+ локално авансирал рак

Резултати от клинични проучвания и наблюдения

Източник / център	Популация / подход	Резултати
Chen et al., 2008	37 пациенти с нерезектабилен рак	81% обективен отговор, 54% успешно оперирани
Kinoshita et al., 2006	Локален рецидив след мастектомия	72% контрол с ИАХТ + лъчетерапия
Seki et al., 2010	ИАХТ при възпалителен рак	Над 60% клиничен отговор, подобрение на болка и оток
Yamaguchi et al., 2013	HER2+ рак на гърдата + ИАХТ + Herceptin	Добър отговор, без тежка системна токсичност

Предимства и недостатъци на ИАХТ при рак на гърдата

Предимства	Ограничения / рискове
Висока концентрация в тумора	Инвазивна процедура, изисква експертиза
Ниска системна токсичност	Рискове от исхемия, кожни некрози
Полезна при фиброзни и рецидивиращи лезии	Ограничена достъпност (само в специализирани центрове)
Може да се комбинира с други терапии	Все още липсва стандартен протокол в гайдлайни

Заключение

Интраартериалната химиотерапия е **ефективна опция за лечение на локално авансирал, възпалителен или рецидивиращ рак на гърдата**, особено когато другите методи са неефективни или неприложими.

Тя **не е стандартна първа линия**, но има **място в индивидуализирани терапевтични стратегии**, особено при комбинации с:

- хирургия (downstaging),
- лъчетерапия (локален контрол),
- таргетна терапия (HER2+ тумори)

ИАХТ е използвана при локално авансирани или рецидивиращи случаи:

- 33 пациенти с **доксорубицин, цисплатин и митомицин**
- Обективен отговор: **78 %**
- Пълна ремисия: 9 %
- Локален контрол (5 години): **89 %**
- Токсичност: умерена – кожни улцерации, хематологични реакции

📚 **Източник**: Ujihara et al., 2006, *Oncol Rep* PMC Article

Обобщение на клиничните доказателства

Туморен тип	Ефект от ИАХТ	Източник
Панкреас	↑ ремисии, ↓ токсичност, ↑ OS	Liu et al., 2019
Глава и шия	CR 81%, 5-г. OS 68%	Takayama et al., 2020
Устна кухина	pCR 25%, 5-г. OS 77%	Moore et al., 2003
HCC (черен дроб)	Повишен контрол и OS	Llovet et al., 2002
Ретинобластом	Очна преживяемост 96.9%	Zhang et al., 2021
Гърда	Отговор 78%, контрол 89%	Ujihara et al., 2006

Странични ефекти и токсичност при интраартериална химиотерапия (ИАХТ)

Интраартериалната химиотерапия (ИАХТ) има потенциални предимства по отношение на локализиран ефект и понижена системна токсичност. Въпреки това, прилагането на високи дози химиотерапевтици в определен артериален сегмент носи риск от локални и понякога системни усложнения. Токсичността варира значително в зависимост от използвания медикамент, дозата, мястото на приложение и техниката на катетеризация.

Общи категории на токсичност

1. Локална токсичност (в зоната на инфузията)

- Исхемични усложнения (тъканна некроза, улцерации)
- Възпаление на артериалната стена (артериит)
- Спазъм на съда
- Болка в зоната на инфузия
- Тромбоза или емболизация на съда

Таблица: Усложнения и поведение при интраартериална химиотерапия

Усложнение	Клинични прояви	Причини/механизъм	Лечение / Поведение
Локална артериална тромбоза	Болка, липса на пулс дистално, бледа или студена крайник/област	Механично увреждане на съда, токсичен ефект на препарата	Антикоагулация (хепарин), тромболиза при нужда, съдова хирургия при тежки случаи
Артериален спазъм	Болка, преходна исхемия, намален кръвоток	Дразнене от катетър или химиопрепарат	Интраартериални вазодилататори (нитроглицерин, папаверин), топли компреси, корекция на катетъра
Катетър–свързани инфекции	Фебрилитет, зачервяване, болка по хода на катетъра	Бактериално контаминиране	Антибиотици, подмяна или отстраняване на катетъра при тежка инфекция
Екстравазация (изтичане извън съда)	Локална болка, оток, некроза	Преминаване на препарата през стената на съда	Незабавно спиране на инфузията, аспирация на медикамента, локални антидоти (при наличие), студени/топли компреси според препарата, хирургична консултация при некроза
Хепатотоксичност (при чернодробни катети)	Повишени чернодробни ензими, болка в дясно подребрие	Висока локална концентрация на цитостатици	Мониторинг на чернодробни проби, намаляване на дозата, хепатопротективна терапия
Гастроинтестинални усложнения	Гадене, повръщане, диария	Системна резорбция на препарата	Антиеметици, корекция на водно-електролитния баланс, противодиарични средства
Неврологични усложнения (при мозъчна IA терапия)	Главоболие, слабост, гърчове	Прекомерна локална концентрация или исхемия	Корекция на дозата, антиедемна терапия (манитол, кортикостероиди), антиконвулсанти
Постинфузионна болка и възпаление	Локална болка в мястото на катетъра	Дразнене от катетъра или препарата	Аналгетици, локални противовъзпалителни средства
Системна токсичност	Миелосупресия, алопеция, обща слабост	Частична системна абсорбция	Стандартни мерки при химиотерапия: Г-КСФ при неутропения, трансфузии при нужда, симптоматична терапия
Артериална перфорация/ кървене	Хематом, болка, спад на кръвно налягане	Травма от катетъра	Притискане, корекция на коагулацията, интервенционални или хирургични методи при тежко кървене

2. Системна токсичност (извън таргетираната зона)

- Хематологична (левкопения, анемия, тромбоцитопения)
- Гастроинтестинална (гадене, повръщане, диария)
- Хепатотоксичност и нефротоксичност (при липса на контрол на дозата)

Невротоксичност (при платинови производни)

Токсичност по медикаменти

Цисплатин (Cisplatin)

Използва се при: рак на глава и шия, мозъчни тумори, панкреас, гърда

Локални ефекти:

- Силна мукозна токсичност при приложение в главата/шията
- Васкулит, болка по съда

Системна токсичност:

- Бъбречна токсичност (↓ с хидратация и тиосулфат)
- Ото- и невротоксичност (кумулираща)
- Умерена хематологична токсичност

Референция: Takayama et al., 2020; Ujihara et al., 2006

Доксорубицин (Doxorubicin)

Използва се при: хепатоцелуларен карцином, рак на гърда, саркоми

Локални ефекти:

- Възможна язва или некроза при кожна екстравазация
- Артериален спазъм, флебит

Системна токсичност:

- Кардиотоксичност (дозо-зависима)
- Лека до умерена миелосупресия
- Алопеция, гадене

Референция: Llovet et al., 2002 (TACE)

Митомицин С (Mitomycin C)

Използва се при: колоректални метастази, рак на шийка и гърда

Локални ефекти:

- Улцерации, васкулит

Системна токсичност:

- Миелосупресия (кумулираща)
- Хепатотоксичност
- Рядко: белодробна фиброза при системна абсорбция

Референция: Ujihara et al., 2006

Мелфалан (Melphalan)

Използва се при: ретинобластом, саркоми на крайници

Локални ефекти:

- Възпаление, витреално кървене (при очна ИАХТ)
- Некроза на мускулна тъкан (при изолирана крайник терапия)

Системна токсичност:

- Умерена хематологична
- Ниска нефро- и гастротоксичност

Референция: Zhang et al., 2021 (ретинобластом)

Иринотекан (Irinotecan)

Използва се при: колоректални метастази
Локални ефекти:

- Диария при значителна екстравазация към чревната циркулация

Системна токсичност:

- Диария (ранна и късна)
- Неутропения
- Астения

Референция: Kemeny et al., 2005

4 Токсичност по анатомични локализации

Главата и шията

- Най-чести: тежък мукозит, дисфагия, кожни улцерации
- Обратими при кортикостероидна и поддържаща терапия

Takayama et al., 2020

Черен дроб (TACE)

- Постемболизационен синдром (ПЕС): болка, температура, повръщане – при до 60 %
- Чернодробна декомпенсация при цироза
- Хепатална некроза (рядко)

Llovet et al., 2002

Ретинобластом

- Витреално кървене (~20 %), преходна загуба на зрение
- Много рядко – тромбоза на офталмална артерия

Zhang et al., 2021; Shields et al., 2020

Крайници (изолирана ИАХТ)

- Болка, кожна некроза, невропатия
- Рядко – компартмент синдром

Eggermont et al., 2003

Лечение и превенция на токсичността

Превантивни стратегии:

- **Хидратация и неутрализиращи агенти** (напр. тиосулфат при цисплатин)
- **Селективна катетеризация с микрокатетри** – за ограничаване на нецелевата перфузия
- **Контрол на дозата** според васкуларната територия
- **Периоперативни кортикостероиди** – при ИАХТ на глава и шия
- **Кардиологичен мониторинг** – при антрациклини

Заключение

Интраартериалната химиотерапия демонстрира относително добър профил на поносима токсичност при опитно проведена техника. Основните странични ефекти са **локални**, но при определени медикаменти могат да се наблюдават и системни усложнения. Прецизната селекция на пациентите, дозовият контрол и модерната катетеризация значително намаляват честотата на тежки странични ефекти.

Съвременни иновации и бъдеще на интраартериалната химиотерапия

С развитието на медицинските технологии и по-доброто разбиране на туморната биология, интраартериалната химиотерапия (ИАХТ) навлиза в нова ера, изпълнена с възможности за по-прецизно, ефективно и безопасно лечение.

5.1 Нанотехнологии и целенасочено доставяне на медикаменти

- **Наночастици и липозоми**
- **Термочувствителни наночастици**:

Наночастици и липозоми

Какво представляват:

- **Наночастици**: много малки частици (1–100 нанометра), направени от биосъвместими материали – полимери, метали или липиди.
- **Липозоми**: сферични везикули от липидни двуслойни мембрани, които могат да носят хидрофилни и хидрофобни лекарства.

Предимства:

- **Насочено освобождаване**: активното вещество се освобождава **главно в туморната зона**, благодарение на:
  - **Туморната васкуларизация** (ефект на повишена пропускливост и задържане – EPR ефект).
  - **pH-чувствителност** – активиране в кисела туморна среда.
- **Намалена системна токсичност** – по-малко засягане на здравите тъкани.
- **Примери в клиничната практика**:
  - **Doxil®** – липозомална форма на доксорубицин.
  - **Abraxane®** – албумин-свързан паклитаксел.

Термочувствителни наночастици

Как работят:

- Използват **температурно чувствителни носители**, които освобождават лекарството **само при повишена температура** (обикновено 40–42°C).
- Температурата се повишава локално чрез **външно приложение на топлина** (напр. чрез ултразвук, инфрачервена светлина или магнитна хипертермия).

Предимства:

- **Изключително прецизно доставяне** – медикаментът се освобождава **само в затоплената туморна тъкан**.
- **Комбиниран ефект** – топлината сама по себе си увеличава проникването на лекарства и може да увреди туморните клетки.
- **Разработки**:
  - ThermoDox® (термочувствителна форма на доксорубицин – в клинични изпитвания).
  - Използва се при **чернодробен рак, глиобластом и рецидивиращ рак на гърдата**.

Магнитно-насочвани системи

Какво представляват:

- **Магнитни наночастици** (обикновено с железен оксид), покрити с биосъвместим материал и натоварени с лекарство.
- Те могат да бъдат „насочвани“ към тумора чрез **външно приложено магнитно поле**.

Предимства:

- **Прецизна навигация** – лекарството се натрупва главно в тумора.
- **Може да се комбинира с хипертермия** – магнитното поле също така може да загрее частиците и да предизвика туморна деструкция.
- **Много ниска токсичност към здрави тъкани**.
- **Приложения**:
  - **Glioblastoma** – насочване през кръвно-мозъчната бариера.
  - **Локални тумори** – рак на гърдата, простатата, черния дроб.

3D ангиография и интраоперативна навигация

3D ангиография

Какво представлява:

3D ангиографията е усъвършенствана форма на класическата ангиография, която използва **множество рентгенови изображения под различни ъгли**, обикновено с помощта на **ретроциркулационно (с въртене) С-рамо**, за да създаде **трислойна реконструкция на кръвоносните съдове**.

Технология:

- **C-arm (С-образен рентгенов апарат)** се върти около пациента.
- Инжектира се контрастно вещество (обикновено йод-съдържащо).
- Снимат се множество образи, които компютърно се реконструират в **3D съдова карта**.

Предимства:

- **Изключително точна визуализация** на съдови структури и тумори, обкръжени от съдове.
- Позволява прецизно планиране на:
    - **Неврохирургични операции** (аневризми, АВМ, мозъчни тумори).
    - **Онкологични резекции** (особено при чернодробни метастази).
    - **Интервенционална радиология** (емболизация, стентиране).
- **Може да се комбинира с навигационни системи** за интраоперативно водене.

Интраоперативна навигация

Какво представлява:

Интраоперативната навигация е **реално-времева навигационна система**, подобна на GPS, използвана по време на хирургия за **насочване на инструментите в точни анатомични координати**, базирани на предварително изобразяване (CT/MRI/3D ангиография).

Как работи:

1. Пациентът се сканира предварително с КТ, ЯМР или 3D ангиография.
2. Данните се зареждат в навигационната система (напр. Brainlab, Medtronic StealthStation).
3. По време на операцията:
    - Пациентът се **регистрира (съответства)** спрямо образа чрез кожни маркери или анатомични ориентири.
    - Инструментите са **оборудвани с инфрачервени рефлектори** или електромагнитни сензори.
    - Системата показва в реално време **точното местоположение на инструмента спрямо анатомичните образи**.

Предимства:

- **Максимална прецизност** – особено при:
    - Мозъчни тумори, епилептогенни огнища
    - Хирургия на гръбначен стълб
    - Чернодробна и панкреатична хирургия
- **Намаляване на риска** от увреждане на жизненоважни структури.
- Позволява **пълно отстраняване на тумори** при минимална загуба на здрава тъкан.
- Често **комбинирана с интраоперативен ултразвук или ЯМР**.

Примери от практиката:

Приложение	3D ангиография	Интраоперативна навигация
Мозъчен тумор	Визуализация на тумора и околните съдове	Прецизно водене за резекция
Аневризма/AVM	Изобразяване на съдовите аномалии	Навигация при клипиране/резекция
Чернодробна метастаза	Планиране на емболизация/резекция	Насочване при паренхимна резекция
Рак на панкреаса	Визуализиране на съдови инвазии	Навигация при комплексни резекции

Заключение:

3D ангиографията и интраоперативната навигация значително подобряват:

- Радикалността на туморните резекции,

- Безопасността за пациента,
- Вероятността за пълно излекуване или удължаване на преживяемостта.

Изкуствен интелект и машинно обучение

- AI се използва за анализ на образни изследвания и предсказване на терапевтичния отговор.
- Модели за оптимизиране на дозите и прогнозиране на токсичността при отделните пациенти.
- Подобряване на работния процес и автоматизация на някои етапи от интервенцията.

Комбиниране на ИАХТ с имунотерапия (напр. checkpoint inhibitors)

Какво представлява:

- **Интраартериалната химиотерапия (ИАХТ)** доставя високи концентрации на химиотерапевтик директно в тумора чрез артериална система.
- **Имунотерапията**, особено чрез **checkpoint inhibitors** (напр. анти-PD-1, анти-CTLA-4), активира имунната система да разпознава и атакува туморните клетки.

Потенциални ползи от комбинацията:

- **ИАХТ индуцира т.нар. «имуноогенна клетъчна смърт»**, която повишава представянето на туморни антигени.
- **Checkpoint инхибиторите** засилват Т-клетъчния отговор към тези антигени.
- **Синергичен ефект** – туморът се атакува както **локално (от химиотерапията)**, така и **системно (от имунната система)**.

Данни от изследвания:

- При **меланом с чернодробни метастази**: комбинация от ИАХТ + анти-PD-1 показва **по-дълго време до прогресия и по-висока обща преживяемост**.
- При **главно-шийни тумори** и **мозъчни неоплазми** (напр. глиобластом): показва усилена имунна инфилтрация след ИАХТ.

Комбинирани терапии и персонализиран подход

ИАХТ + радиотерапия / таргетна терапия

Комбинация с радиотерапия:

- **ИАХТ намалява обема на тумора**, което прави **лъчелечението по-ефективно** и **по-малко токсично**.
- **Химиорадиотерапия**, прилагана синхронно, е стандартна при някои тумори (напр. рак на шийката на матката), като ИАХТ може да осигури по-добра **локална контрола**.

Комбинация с таргетна терапия:

- Таргетните медикаменти (напр. **EGFR, VEGF, ALK инхибитори**) действат върху **специфични мутации** или **молекулни пътища**.
- ИАХТ може да подобри **локалното доставяне на таргетната молекула**.
- Възможност за **намаляване на дозите и токсичността**, благодарение на локалната насоченост.

Резултати:

- При **чернодробни метастази от колоректален карцином**: ИАХТ + анти-VEGF терапия (бевацизумаб) → по-добра васкуларна стабилност и повишена преживяемост.
- При **неоперабилен панкреасен рак**: ИАХТ + радиотерапия → подобрен локален контрол.

Персонализирана медицина (на база генетичен профил и метаболизъм)

Терапията се адаптира според:

- **Генетичните мутации** на тумора (напр. KRAS, BRAF, PIK3CA)
- **Експресия на рецептори** (HER2, EGFR)
- **Фармакогенетични маркери** (метаболизъм на химиотерапевтици – напр. DPD, TPMT)
- **Туморен микросреда и имунологичен профил** (TILs, PD-L1)

Ползи:

- Избягване на **неефективни терапии** (ако мутацията показва резистентност).
- Избор на **най-подходящия агент и доза** за даден пациент.
- Персонализиране на ИАХТ с **подходящото лекарство и протокол** спрямо туморната биология.
- По-малко странични ефекти, по-добър терапевтичен отговор.

Примери:

- Пациент с **KRAS мутация** при колоректален рак → ИАХТ с лекарства, които не изискват EGFR-блокиране.
- При **HER2-позитивен рак на гърдата с чернодробни метастази** → локално приложение на трастузумаб чрез ИАХТ.

Заключение:

Модерната онкология върви към **интеграция на локални и системни терапии**, с фокус върху:

- **Прецизност**, базирана на биологията на тумора;

- **Минимална токсичност**, благодарение на насочено приложение;
- **Максимален отговор**, чрез комбиниране на механизми (цитотоксичност + имунна активация + генна уязвимост).

Минимално инвазивни технологии и роботика

Роботизирани системи за катетеризация

Роботизирани системи за съдова навигация позволяват на оператора да **контролира катетри и водачи дистанционно**, с **микрометрична прецизност**, докато **намалява експозицията на рентгенови лъчи** за себе си и екипа.

Примери за технологии:

Система	Описание
CorPath GRX (Corindus/Siemens)	Първата роботизирана платформа, одобрена от FDA за периферни и коронарни интервенции. Позволява на оператора да манипулира водачи и балон-катетри от защитена конзола.
Magellan (Hansen Medical)	Работи с steerable sheath и позволява **по-сложни навигации** в периферни артерии и при химиоемболизация.
ROSA/Neuromate (в неврохирургия)	Роботи за **точно насочване на катетри/инструменти при мозъчни интервенции**, особено в комбинация с 3D навигация.

Предимства:

- **Микро-прецизност** – движения под 1 мм, минимизиране на риска от перфорации.
- **Радиационна защита** – операторът работи извън рентгеновото поле.
- **По-малко физическо натоварване на хирурга** – не е необходима тежка оловна престилка.
- **По-бързо обучение** и повторяемост на процедурите.
- **Телемедицина и дистанционно изпълнение** – вече има успешни «телероботизирани» ангиопластики.

Нови материали за катетри: биосъвместимост и дълготрайност

Насоки в развитието:

Съвременните катетри вече не са просто тръби за доставка – те са **интелигентни, адаптивни и биосъвместими устройства**, проектирани за:

- Намаляване на **възпаление и тромбогенност**,
- По-добра **механична стабилност** в кръвоносната система,
- Улеснено **навигане в сложна анатомия**.

Иновативни материали и технологии:

Технология / Материал	Предимства
Покрития с хепарин или NO-производни	Намаляват риска от **тромбоза и възпаление**.
PEEK (полиетеретеркетон)	Изключително **биосъвместим, гъвкав и устойчив** на радиация и химикали.
Катетри с променяща се твърдост (thermosensitive)	Улесняват **пробиваване на стенози и сложна навигация** – омекват при телесна температура.
Електропроводими или "умни" катетри	Могат да се използват за **импедансно насочване, локална хипертермия или мониторинг на pH/температура.**

Предимства:

- **Биосъвместимост** – по-малък риск от усложнения.
- **Устойчивост при дълги процедури** (например продължителна ИАХТ).
- **Интеграция с роботика** – по-добра съвместимост с автоматизирани платформи.
- **Възможност за доставка на "умни лекарства"**, реагиращи на локални фактори (температура, pH, ензими).

Перспективи и комбиниране:

- **Роботиката + интелигентни катетри** → насочено доставяне на лекарства **в реално време** с прецизно измерване на физиологични параметри.
- **Интраартериални процедури, водени от AI и навигация** → полуавтоматични системи за планиране и изпълнение.
- **Синхронизация с образна диагностика (3D ангиография, MRI)** → максимална безопасност и ефективност.

Заключение и перспектива

Интраартериалната химиотерапия се развива динамично, интегрирайки нови технологии и научни открития, които ще позволят по-добро качество на живот и по-висока ефективност на лечението. В близко бъдеще можем да очакваме персонализирани протоколи, базирани на данни от изкуствен интелект и усъвършенствани методи за целенасочена доставка на медикаменти.

Нанотехнологии при интраартериалната химиотерапия (ИАХТ)

Какво представляват нанотехнологиите?

Нанотехнологиите използват частици с размери в диапазона 1–100 нанометра, които могат да бъдат конструирани така, че да носят лекарства директно до туморната тъкан. Тези наночастици служат като „кутийки" или „вещатели" за медикаментите и осигуряват прецизно доставяне, което минимизира системните странични ефекти.

Роля на наночастиците в ИАХТ

При интраартериалната химиотерапия, медикаментите се въвеждат директно в артериите, които снабдяват с кръв тумора. Наночастиците усилват този ефект, като:

Повишена селективност чрез насочване към туморни клетки

Как работи:

Наночастиците могат да бъдат **функционализирани**, т.е. на повърхността им се прикрепват **молекули-„насочващи устройства"**, които **разпознават и се свързват със специфични рецептори**, свръхекспресирани върху туморните клетки.

Примери за насочващи молекули:

Тип	Пример	Таргетен рецептор
Моноклонални антитела	Трастузумаб	HER2 (рак на гърдата)
Лиганди	Фолат	Фолатен рецептор (овариален рак)
Пептиди	RGD пептиди	Интегрини (ангиогенеза)
Апатамери	(ДНК/РНК молекули)	PSMA (рак на простатата)

Резултат:

- Наночастиците се натрупват **предимно в тумора**, а не в нормалната тъкан.
- Подобрява се **ефективността и безопасността** на терапията.

Удължено задържане и контролирано освобождаване на лекарството

Как работи:

- Наночастиците действат като **„резервоари“**, които постепенно освобождават активната субстанция **в рамките на часове или дни**, вместо еднократно, както при обикновената химиотерапия.
- Това става чрез:
  - Дифузия през обвивката
  - Разпадане на полимера
  - Активиране от туморното pH, температура или ензими

Ползи:

- Поддържа се **терапевтична концентрация** на мястото на тумора за по-дълго време.
- Намалява се нуждата от чести дози.
- Пример: **липозомален доксорубицин (Doxil®)** → продължителен ефект, по-ниска кардиотоксичност.

Намалена системна токсичност

Как се постига:

- Тъй като лекарството е **затворено в наночастицата**, то **не взаимодейства активно със здравите тъкани** докато не достигне тумора.
- Освен това:
  - **Размерът на частиците (10–100 nm)** предотвратява навлизането им в нормалните капиляри, но позволява проникване в туморните (които са по-пропускливи).
  - Това е т.нар. **EPR ефект** (Enhanced Permeability and Retention).

Резултат:

- По-малко странични ефекти като:
  - Миелосупресия
  - Стомашно-чревна токсичност
  - Кардиотоксичност
- Подобрено **качество на живот** на пациентите.

Обобщение:

Функция	Как се постига	Полза за пациента
Селективност	Насочващи молекули към туморни рецептори	Целенасочена атака само върху тумора
Продължителност	Бавно освобождаване от носителя	По-дълга ефективност, по-малко дози
Безопасност	Минимално взаимодействие със здрави тъкани	По-малко странични ефекти и токсичност

Видове наночастици използвани в ИАХТ

Липозоми

Структура:

- Сферични везикули, изградени от **липиден двуслоен мембранен слой** (подобен на клетъчната мембрана).
- Вътрешната им част съдържа **воден разтвор**, където могат да бъдат капсулирани хидрофилни лекарства, докато липидната мембрана може да носи хидрофобни агенти.

Преимущества:

- **Биосъвместими и биоразградими**.
- Предпазват лекарството от бърза деградация.
- Позволяват **насочено освобождаване** в тумора.
- **Модифицируеми** – с PEG (за удължен циркулационен живот), антитела, лиганди.

Пример от клиничната практика:

- **Doxil®** – липозомална форма на доксорубицин – значително по-малко кардиотоксичен от свободната форма.

Полимерни наночастици

Видове:

- Изработват се от **синтетични** (PLGA, PEG) или **естествени полимери** (хитозан, алгинат).

Предимства:

- Осигуряват **контролирано, бавно освобождаване**.
- Могат да се **заредят с няколко активни агента** (напр. химио + имунотерапия).
- Повърхността им може да се **функционализира** с молекули за таргетиране към рецептори върху тумора.
- **pH-чувствителни**, **ензимно-активируеми** или **температурно чувствителни**.

Изследвания:

Използвани в ИАХТ за **чернодробни метастази и глиобластом**, в комбинация с MRI навигация.

Златни наночастици (AuNPs)

Характеристики:

- Наночастици от злато, чийто размер обикновено е между 5–100 nm.
- **Инертни, лесно се синтезират и модифицират** с повърхностни молекули.

Фототермална терапия:

- Под въздействие на **инфрачервена светлина (NIR)**, златните наночастици **поглъщат енергия и генерират топлина**, която убива туморните клетки (т.нар. **термодеструкция**).
- Могат да се използват **едновременно за визуализация и терапия**.

Предимства:

- Висока **стабилност** в кръвния поток.
- Могат да се използват като **терапаностични агенти** – диагностика + терапия.
- Подходящи за **синергия с химиотерапия или радиация**.

Магнитни наночастици

Състав:

- Обикновено от **железен оксид (Fe_3O_4 или γ-Fe_2O_3)**, обвити с биосъвместима обвивка (например силика, полимери, декстран).

Механизъм на действие:

- Въведени интраартериално и насочени към тумора чрез **външно магнитно поле**.
- Могат да бъдат **активирани термично (магнитна хипертермия)** или **освобождават лекарство в отговор на полето**.
- Подходящи за **точна локализация и минимална системна експозиция**.

Използване:

- Проучват се активно в **мозъчни и чернодробни тумори**, където традиционната системна терапия е неефективна.

Обобщение в таблица:

Тип наночастици	Материал	Ключови свойства	Приложения в ИАХТ
Липозоми	Липидни двуслойни мехурчета	Биосъвместими, капсулират хидрофилни и хидрофобни лекарства	Doxil®, cisplatin-ладещи липозоми

Тип наночастици	Материал	Ключови свойства	Приложения в ИАХТ
Полимерни	PLGA, PEG, хитозан	Контролирано освобождаване, насочване, pH-чувствителност	Насочена химиотерапия, комбинации с имунотерапия
Златни	Злато (AuNPs)	Фототермален ефект, лесна модификация, визуализация	Термо-химио комбинирана терапия
Магнитни	Железен оксид	Магнитно насочване, хипертермия, контролирано освобождаване	Мозъчни, чернодробни тумори; MRI-навигация

Перспективи:

- Разработване на **мултифункционални наночастици**: едновременно доставка, визуализация, активиране и мониторинг.
- **Интелигентни наносистеми**, които реагират само на специфичен туморен сигнал (ензим, pH, хипоксия).
- **Комбиниране на наночастици с роботизирана ИАХТ** за максимална прецизнос

Предимства на нанотехнологиите в ИАХТ

- **Повишена ефективност** на лечението чрез директно насочване и задържане на лекарството в тумора.
- **Намалени странични ефекти**, тъй като по-малко лекарство циркулира свободно в организма.
- **Възможност за комбинирани терапии**, при които наночастиците могат да доставят както химиотерапия, така и други терапевтични агенти (например имунотерапия).
- **Възможност за „умни“ наночастици**, които реагират на локалната среда (например pH, ензими) и освобождават лекарството само при специфични условия.

Предизвикателства и бъдещи насоки

- **Безопасност и токсичност**: Въпреки многобройните ползи, е нужно да се гарантира, че наночастиците не натрупват токсини или не предизвикват нежелани имунни реакции.
- **Производствени стандарти**: Производството на наночастици трябва да бъде строго контролирано за да се осигури постоянство и качество.
- **Клинични изпитвания**: Все още са необходими повече проучвания, за да се докаже ефективността и безопасността при голям брой пациенти и различни видове тумори.

Заключение

Нанотехнологиите променят начина, по който интраартериалната химиотерапия може да се прилага, предоставяйки възможност за по-прецизно, безопасно и ефективно лечение. Те са ключова част от бъдещето на онкологичната терапия и обещават значително подобрение в качеството на живот и изхода за пациентите с онкологични заболявания.

Конкретни примери и клинични изследвания на нанотехнологии в ИАХТ

1. Липозомна форма на доксорубицин (Doxil®)

Описание: Липозомна форма на доксорубицин представлява модифицирана лекарствена форма на химиотерапевтика **доксорубицин**, при която активното вещество е инкорпорирано в **липозоми** – малки сферични везикули, съставени от фосфолипидни двуслойни мембрани. Това променя начина, по който лекарството се разпределя в организма и влияе върху неговата ефективност и токсичност.

Основна информация:

- **Стандартен доксорубицин**: силен антинеопластичен агент от групата на антрациклините, използван при лечение на различни видове рак (на гърда, лимфоми, саркоми и др.).
- **Проблем с класическия доксорубицин**: сериозна **кардиотоксичност** и други странични ефекти, които ограничават кумулативната доза.
- **Решение**: **липозомна инкапсулация** на доксорубицин за по-добро таргетиране към тумора и по-малко увреждане на здрави тъкани.

Видове липозомни форми:

1. Конвенционални липозоми

2. Пегилирани липозоми (PEG-липозоми) – покрити с полиетиленгликол (PEG), който удължава циркулацията в кръвта и подобрява натрупването в туморите чрез *ефект на повишена пропускливост и задържане* (EPR ефект).

Примери за търговски продукти:

- **Caelyx® (Doxil® в САЩ)** – пегилирана липозомна форма
- **Myocet®** – нелипозомна (непегилирана) форма

Предимства:

- По-нисък риск от **кардиотоксичност**
- По-добра **насоченост към тумори**
- По-малко **системни странични ефекти**
- Удължено **полуживот** и **време на действие**

Недостатъци / Странични ефекти:

- **Палмарно-плантарен синдром (hand-foot syndrome)** – особено при Caelyx
- По-висока цена
- Възможни инфузионни реакции
- **Използване при ИАХТ:** При директно въвеждане в артериите, Doxil® има потенциал да повиши концентрацията на лекарството в тумора с минимални системни токсичности.

Резултати: Има няколко проучвания, които разглеждат **липозомната (PEG-липозомна) форма на доксорубицин (напр. Caelyx/Doxil)** при **интраартериална** химиотерапия в различни клинични контексти. Ето ключовите данни:

Фаза I: чернодробна интраартериална инфузия (HAI) - цисплатин + системен липозомен доксорубицин

- Пациентите с доминиращи метастази в черния дроб (например от рак на млечна жлеза, колоректален, очен меланом и др.) са получили HAI цисплатин (100–125 mg/м²) плюс системно приложение на Doxil (20–35 mg/м² iv) всеки 28 дни.
- Максимално поносимата доза (MTD) е била цисплатин 100 mg/м² и Doxil 35 mg/м².
- От 24 оценими пациенти: частичен отговор (PR) при 17 % и стабилна болест (SD) при 29 %. По-специално, при случаи на рак на гърдата - PR при 27 %, SD при 45 % PubMed.

Извод: комбинацията показва приемлива безопасност и антиметастатична активност.

Фармакокинетика - интраартериална liposomal doxorubicin при чернодробни тумори

- Това проучване фокусира върху фармакокинетичните показатели при HAI на PEG-липозомен доксорубицин при пациенти с чернодробни метастази или чернодробен карцином.
- Основният резултат е задълбочено проследяване на локалната концентрация в органа с цел оптимизация на локалното експониране и сведена до минимум системна токсичност.

Фаза II: интраартериална химиотерапия при рецидив на глиобластом (GBM)

- Ранно фаза II рандомизирано проучване при рецидивиращ глиобластом сравнява IA карбоплатин + IA Caelyx (30 mg/м²) versus IA карбоплатин + IA етопозид фосфат (400 mg/м²) при пациенти след първоначално лечение (Stupp протокол).
- Първоначални резултати при IA карбоплатин + IA Caelyx: PFS ≈5 месеца, мед. OS ≈11 месеца от включване; при комбиниране с Caelyx се предполага възможност за подобрение на отговора при минимална качествена промяна и токсичност.

Обобщение на доказателствата

Проучване	Заболяване	IA комбинация	Основни резултати
Фаза I HAI	Метастази в черен дроб	Cisplatin IA + Doxil IV	PR ~17 %, SD ~29 %; MTD установена
Фармакокинетичен анализ	Чернодробни тумори	IA PEG-липозомен doxorubicin	Подобрено локално vs системно експониране
Фаза II GBM (ражидив)	Рекурентен глиобластом	IA Carboplatin + IA Caelyx	PFS ≈ 5 м., OS ≈ 11 м.

Значение и клиничен контекст

- IA приложение на PEG-липозомна доксорубицин **увеличава локалната терапевтична концентрация**, предвид проникването в целевия орган (особено черен дроб или мозъчна туморна тъкан) и **намалява системната експозиция и страничните ефекти** в сравнение със стандартната IV терапия Уикипедия+9ACS Publications+9ACS Publications+9PMC+9PubMed+9ScienceDirect+9careacross.com+1clinicaltrials.gov+1.
- Използването на тази стратегия при **рецидиви** (напр. GBM) е обещаващо и допуска комбинации с други агенти като карбоплатин или етопозид.

Ограничения и бъдещи стъпки

- Всички налични проучвания са **фази I–II**, с огра-

ничен брой пациенти.

- Липсва по-широко **рандомизирано фаза III** клинично изследване за верификация на ефикасността и безопасността.
- Необходими са **дългосрочни данни за токсичност**, особено сърдечна и неврологична функционалност.

Фаза I: HAI цисплатин + системна liposomal doxorubicin (MD Anderson)

- Популации: пациенти с **метастази в черния дроб**, включително рак на гърдата, очен меланом и хепатоцелуларен карцином.
- Максимално поносими дози: **cisplatin 100 mg/m² (HAI)** и **liposomal doxorubicin 35 mg/m² (IV)** Уикипедия+6PMC+6Oncotarget+6
- Относителен отговор:
  - **Total PR ~17 %**, **SD ~29 %**
  - При рак на гърдата: **PR 27 %**, **SD 45 %** Уикипедия+13PMC+13PMC+13
- Медиана на оцеляване: ~7.4 месеца общо; при рак на гърдата – ~8.5 месеца, а при други болести – ~5.3 месеца PMC
- Токсичен протокол:
  - Чести нежелани реакции: гадене/повръщане, умора, констипация, анорексия, миалгии, невропатия
  - Сериозни: **Grade 4 неутропения и тромбоцитопения**, **градус 3 анемия, мукозит** при по-високи дози

Фармакокинетика / предклинични модели

- PEGliposomal doxorubicin осигурява **висока локална концентрация в туморна тъкан**, с много ниска плазмена "free drug" експозиция, което подобрява терапевтичния индекс и намалява системна токсичност.
- В предклинична стъпка: **галактозилирани липозоми**, инжектирани регионално в чернодробен модел, показват силна специфичност към чернодробни туморни клетки и значимо потискане на метастази от колоректален карцином при животински модели PLOS

Други модели и потенциални комбинации

- Липид-наночастици като ITZ/DOX-Plip (доксорубицин + итраконазол) в миши модели на чернодробни метастази демонстрират **значимо кардиопротективно разпределение** и по-висока цитотоксичност спрямо свободен и липозомен doxorubicin при in vivo експерименти.

Фаза II (в процес или планирано) - интраартериална терапия при GBM

- Рандомизирано сравнително проучване: **IA carboplatin (400 mg/m²)** + **IA Caelyx** (30 mg/m²) срещу IA carboplatin + IA етопозид при рецидивен глиобластом (NCT06356883)
- Първоначални данни: при комбинация с Caelyx – **PFS около 5 месеца**, **медиана на общата преживяемост (OS) около 11 месеца**. Токсичността – минимална, без значими допълнителни ефекти като поносимост, качество на живот, или невропатологични нарушения.

Обобщение на конкретни популации

- **Мастектомии с чернодробни метастази (рак на гърдата)**: PR 27 %, SD 45 %; median OS ~8,5 месеца; токсичност – основно хематологична, гадене, умора; при кумулативни високи дози – Grade 4 промени PMC
- **Очен меланом и HCC**: PR при около 1/4 случаи и SD при ≈29 % общо; ограничена поносимост при по-високи дози cisplatin/Doxil PMC
- **Рецидивен глиобластом (GBM)** при IA терапия: PFS ~5 месеца, OS ~11 месеца, добре поносими IA схеми с Caelyx

Токсичен профил (на база фаза I и предклинични данни)

- Системните нежелани ефекти от липозомен doxorubicin са **намалени в сравнение с free drug**, особено **кардиотоксичност** и високи „free" плазмени концентрации.
- Чести странични ефекти: хематологични (неутропения, тромбоцитопения, анемия), гастроинтестинални (nausea, констипация), умора, невропатия, мукозит PMC
- Липса на наблюдавана **чернодробна токсичност / билиарна склероза**, често срещана при други HAI режими, вероятно благодарение на предмедикация с кортикостероиди PMC

Заключение

Интраартериалното приложение на PEGliposomal doxorubicin, особено в комбинация с cisplatin, показва **обещаваща активност при пациенти с доминиращи чернодробни метастази**, с ограничена системна токсичност и контрол върху хематологичните реакции. При GBM схемите са в по-ранна фаза, но първоначалните резултати сочат възможност за удължен PFS и приемлива поносимост месец за месец.

2. Наночастици с контролирано освобождаване на цисплатин

- **Описание:** Цисплатинът е мощен химиотерапевтик, но с висока токсичност. Наночастици, които освобождават лекарството бавно и локално, намаляват страничните ефекти.
- **Клинични изследвания:** В проучвания върху животински модели, интраартериалното приложение на цисплатинови наночастици показва значително по-добро задържане в тумора и намалена нефротоксичност.
- **Перспектива:** Очаква се по-широко приложение при тумори на главата и шията, както и при онкологични заболявания на корема.

Ето по конкретна информация за начина на приложение

Повечето клинични проучвания с Lipoplatin™ (липозомен цисплатин) са за:

- **Интравенозно (IV)** приложение.
- **Популации**: NSCLC, глава и шия, панкреас, GIST.
- **Фаза III** проучвания сравняват Lipoplatin IV с класически цисплатин IV, обикновено в комбинация с паклитаксел или гемцитабин.

Извод: Не са интраартериални, а **системни (интравенозни)** терапии.

Интраартериално приложение (IA) на цисплатин - специфични случаи и проучвания:

1. Интраартериална химиотерапия (IA) за рак на глава и шия

- Цисплатин често се прилага IA в **супраселективна** артерия на шията (напр. вътрешна максиларна) с **натриев тиосулфат IV**, за да се редуцира системната токсичност.
- Протоколи като **RADPLAT** (IA цисплатин + IV тиосулфат + лъчелечение) показват **добри локални контроли** и **намалена нефротоксичност**, особено при **локално авансирали плоскоклетъчни карциноми** (NEJM 2003).

IA цисплатин при хепатоцелуларен карцином (HCC) и метастази в черен дроб

- Използван като част от **transarterial chemoembolization (TACE)**: IA цисплатин с липиодол, понякога комбиниран с доксорубицин или митомицин.
- Използван **самостоятелно или в комбинация с емболизиращи частици** за постигане на максимално локално натрупване.
- Не е стандартна липозомна форма – **най-често е стандартен цисплатин (без наноформула)**.

Интраартериално при мозъчни тумори (глиоми)

- Прилага се **локално** чрез **convection-enhanced delivery (CED)** или **супраортални IA катетри**, но липозомната форма (напр. Lipoplatin) в животински модели води до **висока невротоксичност** и **не се използва в клинични IA схеми**.

Заключение

Формулировка / Проучване	Път на приложение	Заболяване	IA подход?
Lipoplatin™ (NSCLC и др.)	Интравенозен (IV)	NSCLC, панкреас, глава/шия	НЕ е IA
RADPLAT (цисплатин + RT)	Интраартериален (IA)	Глава и шия (SCCHN)	ДА – IA
TACE с цисплатин	Интраартериален (IA)	HCC, чернодробни метастази	ДА – IA
CED с Lipoplatin (глиома)	Интраартериален/CED	Мозъчни тумори (животински модел)	НЕ – токсичност

Важно

Няма утвърдени клинични IA схеми с липозомен/наноформ цисплатин, използвани в одобрени IA протоколи. IA цисплатин се използва основно като **free drug**, а не в липозомна или наноформула, поради:

- Непредвидимо освобождаване от липозоми при IA доставка
- Потенциална токсичност при директна артериална инжекция на липидни везикули

3. Златни наночастици и фототермална терапия

- **Комбиниране с ИАХТ:** Златните наночастици могат да бъдат насочени към туморните клетки чрез интраартериално въвеждане и след това активирани с лазерна светлина, което предизвиква локално нагряване и унищожаване на раковите клетки.
- **Предимства:** Комбинацията от химиотерапия и фототермална терапия повишава ефективността и позволява намаляване на дозата на лекарството.
- **Статус:** Все още се изследва активно в предклинич-

ни и малки клинични проучвания.

Това е нов подход за лечение на туморите , но интраартериалното приложение е силно ограничено. Ето по долу по конкретни данни:

Механизъм и типове златни наночастици

- **Фототермална терапия (PTT):** Златните наночастици абсорбират инфрачервена светлина (NIR) и трансформират енергията в локален топлинен ефект, унищожаващ туморната тъкан посредством апоптоза или некроза.
- Формите варират: **златни нано-пръчици (nanorods), наноклетки (nanocages), наностарс** и ultrasmallinnano архитектури (по-малки от 5 nm, които са екскретируеми).

Предклинични и клинични резултати

Пре-клинични модели:

- Златни нанопръчици и наноклетки в миши модели на **гастричен рак**, **гърда (4T1)** и **SCC VII глава/шея** – водят до значително намаляване на туморни обеми, особенно при NIR лазерна активация (~44–80 % ефективност на преобразуване).
- Триъгълни AuNP с резонанс при 785 nm – вагинална melanomамодел показват повишена ефективност (~22 °C повишение) и стабилност в биологични фантоми MDPI.

Клинични пилотни изпитвания:

- AuroLase™ златни нано-пръчици / наноклетки при рак на простатата (патентован подход):
  - Пилотно изследване от 2009 г. при рефрактерни или рецидивиращи тумори на глава и шия. След това – при рак на белия дроб и простатата (NCT серия).
  - Първичните данни при простата показват селективна аблация без увреждане на околната здрава тъкан.
- Други Phase I данни при **рак на гърдата, колоректален рак, панкреас** дикларират отсъствие на дозово-ограничаващи токсичности, насочени липозомни и фототермални терапевтични ефекти .

Потенциални популации и приложения

Популация / Тумор	Тип AuNP & Метод	Наблюдавани резултати
Глиобластом / SCC глава и шия	Nanorods, nanocages + NIR	Намалени туморни обеми, апоптоза, PTT ефект
Простатен карцином	Goldsilica nanoshells, AuroLase™	Аблация с лазер, без засягане на здрава тъкан
4T1 (мамарни карциноми), гастрик, NSCLC	AuNP + NIR, комбинирани с радиотерапия	Синергичен ефект, редукция на MDR клетки

Безопасност и ограничения

- **Проблем с размер >10 nm:** отнема време за екскреция – натрупване в черния дроб и слезка, риск от хронична токсичност.
- **Неподходящи лазери: pulsed laser** може да деформира AuNP; **continuous wave (CW)** е по-ефективен, но ограничен от дълбочината на проникване (~ няколко см).
- **Натресис посечност:** повишени ROS могат да застрашат и здрави клетки при неконтролирано употребяване.

Нови подходи

- **Ultrasmallinnano конструкции:** съчетава NIR фототермичен ефект и последваща бъбречна екскреция на компоненти (т.нар. tNAs) – оценени при модели на панкреасна аденокарцинома.
- **Таргетирани AuNP с пептиди (напр. CD133, HAFADOX):** насочени към клетъчни маркери и индукция на имуногенна клетъчна смърт при рак на гърдата, простатата и мозъка.
- Комбинация **chemoPTT**: Златни наночастици с DOX или платинови конюгати доставят лекарства и подчертават PTT ефекта локално.

Заключение

- **Предклиничните данни**: силни ефекти върху множество туморни модели (главно in vivo мишки), с локална термална агресия и апоптотични механизми.
- **Клинично**: ранни фази при простатен рак и други локализирани тумори показват потенциал, но без широк одобрен терапевтичен протокол.
- **Ограничения**: размер, екскреция, лазерна техно-

логия, дълбочина, безопасност на околната тъкан и потенциалните ROS увреждания.

Трябва да се подчертае , че повечето проучвания със златни наночастици (AuNPs) и фототермална терапия (PTT) не използват интраартериално приложение.

Те основно прилагат **интравенозно (IV)** или **локално вътретуморно инжектиране**, защото:

Причини:

1. **PTT изисква насочено натрупване в тумора**, а не в артерия → интраартериално (IA) приложение не гарантира равномерно или селективно разпределение на наночастиците.
2. **Светлинната активация (NIR лазер)** се прилага локално върху тумора → смисълът на IA намалява, ако светлината се насочва външно.
3. **Интраартериалното инжектиране на наночастици** може да доведе до **артериално запушване, емболии или локална токсичност**, особено при по-големи AuNP (>50 nm).

Как се прилагат златните наночастици в проучванията:

Проучване / Метод	Път на приложение	Коментар
AuroLase™ (рак на простата)	**IV + локална NIR лазерна активация**	Най-широко използван подход
4T1 модел при гърда (мишки)	IV или вътретуморно	NIR облъчване след акумулация
Глиома модел / мозък	**CED (локално)**	Не е IA; минимизира системна токсичност
Наноструктурирани липозоми с AuNP	IV или вътреорганно	Не е артериално

Интраартериално приложение – има ли изключения?

- Има **няколко предклинични опита с IA доставка на AuNPs** в мозъчни артерии (при животински модели), но:
  - Показват **висок риск от токсичност или емболизация**
  - Не са преминали към клинична фаза
  - **Изрично се отбелязва, че IV/локално е за предпочитане**

Заключение

Проучванията със златни наночастици и фототермална терапия не използват интраартериално приложение като стандартен път.

Стандартният подход е:

- IV или вътретуморно инжектиране
- локална лазерна активация (NIR 650–850 nm)

IA доставка не се прилага в клинична практика поради **опасности, сложност и недостатъчно изследване**.

Бъдещи насоки и иновации

„Умни“ наночастици

- Тези частици могат да реагират на специфични стимули в туморната среда, като киселинност (pH), ензими или дори температура.
- Освобождаването на лекарството се активира само при наличието на тези сигнали, което минимизира увреждането на здравите клетки.

Комбинирани терапевтични системи

- Наночастиците могат да доставят едновременно няколко агента – например химиотерапевтик и имуностимулатор, което повишава комплексния ефект върху тумора.
- Също така се разработват наночастици с възможност за генна терапия или доставка на РНК-базирани лекарства.

Персонализирана медицина

- Чрез нанотехнологиите може да се създаде индивидуализирана терапия, при която наночастиците се модифицират спрямо специфичните характеристики на тумора при всеки пациент.
- Това би довело до значително по-висока ефективност и намалени странични ефекти.

Литература

1. Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. Nature Reviews Cancer, 17(1), 20-37.

2. Обзорна статия, която разглежда напредъка в

наномедицината при лечение на рак, включително наночастици за химиотерапия и таргетирано доставяне.

3. Min, Y., Caster, J. M., Eblan, M. J., & Wang, A. Z. (2017). Clinical translation of nanomedicine. Chemical Reviews, 117(19), 9017-9046.

4. Подробен преглед на клиничните приложения на нанотехнологиите, включително липозомни форми на лекарства и наночастици с контролирано освобождаване.

5. Yin, L., & Zhang, Y. (2019). Intra-arterial chemotherapy combined with nanotechnology for targeted cancer therapy: a review. Journal of Controlled Release, 311-312, 270-282.

6. Анализира специфично комбинацията между интраартериална химиотерапия и нанотехнологии, описвайки клинични проучвания и потенциални ползи.

7. Cai, X., Gao, F., & Chen, J. (2021). Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy: recent advances and perspectives. Nanomaterials, 11(4), 811.

8. Преглед на приложението на златни наночастици при фототермална терапия, включително при интраартериално доставяне.

9. Gupta, A., & Gupta, M. (2020). Smart nanocarriers for cancer therapy: current status and future perspective. Expert Opinion on Drug Delivery, 17(7), 879-891.Статия за „умните" наночастици и тяхната роля в персонализираната онкология.

Примери от литературата и изследвания

IACT с липозомен доксорубицин (Caelyx) при чернодробни метастази

- Комбинация с интраартериален цисплатин → по-висока локална ефективност.
- **Фаза I/II**: добра поносимост, PR 17–27%, OS 7–8.5 месеца (при рак на гърдата с чернодробни метастази).

Златни наночастици (AuNPs) + IACT (предклинично)

- В мозъчни артерии: PTT ефект с NIR лазер.
- Ограничена употреба поради токсичност при интраартериално приложение.

IACT с термо-чувствителни липозоми (ThermoDox®)

- Доставя се артериално в чернодробни артерии, **активира се чрез локална хипертермия (радиочестотна аблация)**.
- Проучвания при хепатоцелуларен карцином (фаза III HEAT study – частично успешна).

Polymeric micelles с цисплатин или DOX, интраартериално при HCC (животински модел)

- По-висока туморна акумулация, подобрена преживяемост спрямо свободни лекарства.

Предимства на нанотехнологиите в IACT

Предимство	Обяснение
Повишена селективност	По-добро натрупване в тумора чрез артериално насочване и нанотаргетиране
Контрол върху освобождаването	Може да се задейства чрез pH, температура или лазер
Намалена токсичност	По-малко системно натоварване на сърце, бъбреци и костен мозък
Комбинираност	Възможно комбиниране с радиотерапия, хипертермия, имунотерапия

Ограничения и предизвикателства

Ограничение	Обяснение
Недостатъчно клинични проучвания	Повечето IACT+наночастици са в предклинична фаза
Риск от артериални запушвания	По-големите частици или натрупването им може да предизвика микросъдова емболизация
Трудна регулация и стандартизация	Липса на утвърдени дозови протоколи за IA наноформули
Биосъвместимост и клирънс	По-труден контрол върху разпределението и екскрецията, особено при чернодробно приложение

Заключение

Нанотехнологиите предлагат голям потенциал за оптимизация на IACT, особено чрез:

- По-добра локална ефективност
- Намалена системна токсичност
- Възможност за комбинирана терапия (PTT, хипертермия)

Но към днешна дата:

- **Няма одобрен нанофармацевтик за стандартно интраартериално приложение**.
- Повечето подходи са **в експериментален или предклиничен етап**.

Примери за IACT с наночастици

1. HAI с nanoparticle albuminbound paclitaxel (nabpaclitaxel)

- Проведено **Phase I изпитание** при пациенти с предимни чернодробни метастази (напр. колоректален рак, рак на гърдата, цервикален рак).
- Нивата на пикова концентрация в черния дроб са около 50% по-ниски от IV инжекция, но **значителна първи-пас ефектна екстракция (~42%)** и висока локална експозиция.
- Без DLT при дози до **260 mg/m²**, с наблюдавани PR при пациенти със стабилна болест (>4 месеца).

2. Micellar nanoparticles с SN38 (активен метаболит на иринотекан)

- Предклинично при Rat модел на панкреатичен рак через **целиакална артерия**.
- SN38 концентрацията в тумора остава висока 24 ч след инфузия, докато в здрава тъкан значимо намалява (P=0.006 / 0.028).
- Показва потенциал за повишена селективност и минимална токсичност в сравнение с свободен иринотекан.

3. MRIвидими магнетични микросфери с амонафид (drugeluting beads)

- Алгинатни микросфери, съдържащи USPIO магнетични кластери и AMN, доставени **интраартериално**.
- Успешна интра-хепатична доставка с възможност за визуализация (MRI) на последващо разпределение в тумор и нормална тъкан thno.org.

4. Paclitaxel–albumin наночастици в IACT при животински модели

IA инфузия на албуминови наночастици показа **добра репроизуемост и ефективност** при liver tumors, с подканящи данни за последваща клинична употреба.

Систематични прегледи и стратегии

- Frontiers in Oncology обширно преглежда **предклинични и клинични подходи** за оптимизиране на IACT, включително използване на нанотехнологии и физични методи за подобряване на доставката при мозъчни тумори.
- Nanotheranostics review описва случаи на **типични HCC терапии**, където доксорубицинови наночастици се доставят интраартериално, с подобрена преживяемост, но чести респираторни усложнения.

Обобщение: преглед на IACT + нанотехнологии

Наноформулировка	Модел / Пациенти	IACT подход	Основни резултати
Nabpaclitaxel (albuminbound)	Човешки фаза I – чернодробни метастази	HAI	Без DLT до 260 mg/m²; PR и SD при някои пациенти Уикипедия+9PubMed+9ScienceDirect+9
Micellar SN38	Рат модел – панкреас	Celiac artery infusion	Удължена туморна експозиция; намалена средна токсичност PubMed
Amonafide-eluting magnet микросфери	Родно модел – черен дроб	Transcatheter arterial infusion	Визуализиране чрез MRI; контролирано освобождаване thno.org
Albumin-paclitaxel в животински модели	Rabbit / мишки	IA infusion	Репродуцируем подход, положителна ефективност AJR OnlineACS Journals

Заключение

Има конкретни примери за приложение на наночастици в IACT в клиничен и предклиничен контекст.

- **Nab-paclitaxel** е най-напреднал: Phase I клинично IACT проучване.

- **Micellar SN38** и **magnetic beads c amonafide** са многообещаващи предклинични модели.
- **Albumin-bound paclitaxel** е проучван експериментално в животински системи.

Нантехнологии в IACT предлагат:

- Повишена селективност
- Контролирано освобождаване
- Minimized системна токсичност

Литература:

1. Barenholz Y. Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: lessons learned. J Control Release. 2012;160(2):117-134.

2. Desai N. et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res. 2006;12(4):1317-1324.

3. Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. Mol Pharm. 2008;5(4):496-504.

4. Chen Q, Liu Z. Nanoparticle-enhanced chemotherapy in combination with phototherapy for cancer treatment. Biomaterials. 2016;91:49-63.

5. Tse BW, Gurney H, et al. Nanoparticle-Mediated Intra-Arterial Drug Delivery for Cancer Therapy. J Control Release. 2020;322:431-446.

Заключение

Интраартериалната химиотерапия (IACT) се утвърждава като перспективен терапевтичен подход, насочен към повишаване на локалната концентрация на противотуморни агенти в туморната тъкан при едновременно ограничаване на системната токсичност. Чрез директно въвеждане на цитостатици в артериите, захранващи неоплазмата, IACT постига селективна експозиция, която значително надвишава тази при конвенционалните интравенозни протоколи (Pellerin et al., 2006; Yamashita et al., 2014). Този принцип е особено приложим при солидни тумори с добре определено артериално кръвоснабдяване, като хепатоцелуларен карцином, тумори на главата и шията, и някои мозъчни неоплазми (Lindner et al., 2010; Vogl et al., 2011).

В последните десетилетия иновациите в областта на фармакологията и интервенционалната онкология доведоха до разработването на прецизно насочени доставки на лекарства, включително чрез емболизиращи системи, липозомни и нанотехнологични платформи (Allen & Cullis, 2013; Tran et al., 2020). Макар че клиничното приложение на наноформули в IACT все още е ограничено, редица предклинични и ранни клинични проучвания демонстрират обнадеждаващи резултати с подобрена туморна пенетрация, контролирано освобождаване и редуцирана токсичност. Особено внимание заслужават проучванията с липозомни форми на доксорубицин и иринотекан (Gabizon et al., 2003; Wang-Gillam et al., 2016), както и с албумин-свързани наночастици с паклитаксел (Desai et al., 2006).

Независимо от постигнатия напредък, IACT остава техника, изискваща висока степен на техническа експертиза и индивидуализиран подход. Основните предизвикателства включват оптимизирането на дозовите режими, стандартизацията на техниките на приложение и оценката на дългосрочната ефективност и безопасност (Okusaka et al., 2009). Интегрирането на мултимодални терапии – като хипертермия, фототермална терапия и таргетирани молекули – в рамките на IACT платформи, отваря нови хоризонти за персонализирана онкотерапия (Huang et al., 2006; Brigger et al., 2012).

В заключение, интраартериалната химиотерапия представлява динамично развиваща се област с доказана клинична стойност и широк изследователски потенциал. Развитието на съвременни нанотехнологии, съчетано с прецизни образни и интервенционални техники, ще играе ключова роля в нейното бъдещо усъвършенстване и интеграция в индивидуализирани онкологични стратегии.

Литература:

1. Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 65(1), 36–48.

2. Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P. (2012). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Advanced Drug Delivery Reviews, 64(1), 24–36.

3. Desai, N., Trieu, V., Yao, Z., Louie, L., Ci, S., Yang, A., ... & Soon-Shiong, P. (2006). Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clinical Cancer Research, 12(4), 1317–1324.

4. Gabizon, A., Shmeeda, H., & Barenholz, Y. (2003). Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin. Clinical Pharmacokinetics, 42(5), 419–436.

5. Huang, X., Jain, P. K., El-Sayed, I. H., & El-Sayed, M. A. (2006). Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. Nanomedicine, 2(5), 681–693.

6. Lindner, J. R., Song, J., & Kaul, S. (2010). Delivery of chemotherapy with targeted microbubbles and ultrasound. American Journal of Cardiology, 106(3), 227–232.

7. Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S., Funakoshi, A., ... & Furuse, J. (2009). Phase II study of intra-arterial chemotherapy with cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 63(6), 1021–1027.

8. Pellerin, O., Deschamps, F., Wassef, M., & Hakime, A. (2006). Hepatic arterial infusion chemotherapy: principles

and technical aspects. Diagnostic and Interventional Imaging, 93(9), 657–666.

9. Tran, S., DeGiovanni, P. J., Piel, B., & Rai, P. (2020). Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. Clinical and Translational Medicine, 9(1), 1–24.

10. Vogl, T. J., Naguib, N. N. N., Gruber-Rouh, T., Koitka, K., Lehnert, T., Nour-Eldin, N. E. A. (2011). Transarterial chemoembolization in liver tumors: a review of current literature. European Journal of Radiology, 81(3), 381–389.

11. Wang-Gillam, A., Li, C. P., Bodoky, G., Dean, A., Shan, Y. S., Jameson, G., ... & Von Hoff, D. D. (2016). Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 387(10018), 545–557.

12. Yamashita, Y., Taketomi, A., Shirabe, K., Aishima, S., Maehara, Y. (2014). Intra-arterial chemotherapy and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Oncology, 86(Suppl. 1), 62–67.

ОНКОЛОГИЯ 2026

РЕДКИ СИНДРОМИ В ОНКОЛОГИЯТА И АВАНГАРДНА ТЕРАПИЯ, БЕЛИ ПЕТНА И БЪДЕЩИ ХОРИЗОНТИ

ГЛАВА V

Р. Александрова

ПРИНОСЪТ НА ПТИЧИТЕ РЕТРОВИРУСИ В ИЗУЧАВАНЕТО НА ТУМОРНАТА БИОЛОГИЯ: ЗАЩО ИНТЕРЕСЪТ НИ КЪМ ТЯХ НЕ СТИХВА

Р. АЛЕКСАНДРОВА

Когато говорим за ретровируси, обикновено си представяме човешкия имунодефицитен вирус (HIV). Интерес обаче заслужават и птичите ретровируси по поне няколко причини, включително способността им да предизвикват онкологични заболявания и имуносупресия, нанасяйки сериозни икономически загуби. При тях за пръв път е доказано, че вируси може да стимулират развитие на тумори, открити са вирусните онкогени (v-onc) и техните клетъчни аналози (c-onv). Един от първите вирусни онкогени (v-MYC) е идентифициран във вирус, който е изолиран в България през 60-те години на XX век – това е миелоцитоматозният виурс Mc29. Този онкоген и неговите клетъчни аналози (c-MYC, N-MYC, L-MYC) кодират транскрипционни фактори, управляващи ключови биологични процеси, като пролиферация, диференциация, оцеляване на клетките и клетъчна смърт. Нарушеното равновесие в изявата и дейността им е замесено в патогенезата на над 70% от раковите заболявания при хората и широк спектър от неоплазии при животните. Разпознати са като привлекателна мишена за насочена противотуморна терапия, но осъществяването на тази стратегия се сблъсква с редица предизвикателства и до неотдавна беше смятано за практически неосъществимо. През последните години бяха разработени различни класове малки молекули, които потискат отдени аспекти от функционирането на гените от семейство MYC. Някои от тези молекули показаха обещаващи резултати и влязоха в клинични проучвания. Междувременно интересът към птичите ретровируси и птиците като моделни системи в биомедицината продължава да расте. Достатъчно е да спомена, че кокошките-носачки са модел на рака на яйчника при човека, кокошите ембриони помагат при изучаването на процеси като туморна ангиогенеза и метастазиране, а трансгенните кокошки са потенциален биореактор, който може да осигури производство на ценни биологично активни протеини в яйцата.

Птичи ретровируси

Птичите ретровируси принадлежат на семейство Retroviridae. Това са РНК съдържащи вируси, използващи ензима обратна транскриптаза, за да образуват ДНК провирус, който се интегрира в генома на клетката-гостоприемник по време на вирусната репликация. По отношение на строежа си, птичите ретровируси са просто устроени и притежават три главни гена, разположени от 5′ към 3′ края на генома им. Тези гени са gag/pro, pol и env, които кодират основните структурни компоненти на вирусната частица (включително матриксния, капсидния и нуклеокапсидния протеин), ензима обратна транскриптаза и гликопротеина на суперкапсида. Характерни за ретровирусите са дългите крайни повтори (long terminal repeats - LTR), в които се намират промотори и енхансери (Payne, 1992, 1998; Elshafei, et al., 2024).

Въз основа на характеристиките на гликопротеините от суперкапсида птичите ретровируси се категоризират в седем подгрупи, означени като A, B, C, D, E, J и K. Екзогенните подгрупи A, B, C, D и J се отличават с висока патогенност, докато вирусите от подгрупа E са ендогенни и по-слабо патогенни. Вирусните подгрупи се разграничават главно по отношение на клетъчните рецептори, които използват - това определя обхвата на гостоприемниците им и техния тропизъм. Високопатогенната подгрупа ALV-K, открита наскоро в Китай единствено, представлява сериозна заплаха за птицевъдната индустрия в Азия (Li et al., 2021; Kheimar et al., 2021; Elshafei, et al., 2024).

Птичите ретровируси причиняват различни заболявания при птиците, включително рак, имуносупресия и други разстройства. Най-разпространените естествено срещащи се птичи ретровируси са вирусът на птичата левкоза (ALV) от групата на птичите левкозни и саркомни вируси (Avian Leukosis and Sarcoma Viruses - ALSV), вирусът на ретикулоендотелиозата (REV) и вирусът на лимфопролиферативните заболявания (LPDV). ALV е алфаретровирус, свързан с развитие на ракови заболявания, забавяне на растежа и намалена плодовитост. Вирусът причинява тежка имуносупресия, увеличавайки податливостта на гостоприемника към други инфекции и риска от неуспех на последващи ваксинации срещу други заболявания.

REV е гамаретровирус, който засяга главно птици, включително пилета, пуйки и патици. Инфекцията води до имуносупресия, неопластични заболявания и анемия.

LPDV е рядък, слабо проучен онкогенен ретровирус при домашни пуйки. Характерна черта на лимфопролиферативното заболяване е инфилтрацията на плеоморфни лимфоидни клетки в множество органи и тъкани, което, ако пролиферацията е неконтролирана, допринася за поява на лимфосарком (Payne, 1992, 1998; Thomas et al., 2015; Niebora et al., 2024).

Хоризонтално, вертикално и генетично предаване са основните три начина за разпространение на тези

вируси. Хоризонталното предаване се осъществява чрез директен контакт със заразени птици и материали. Вертикалната инфекция преминава от заразените кокошки в потомството им чрез яйцата. Генетичното предаване се наблюдава при ендогенни ретровируси, чието унаследяване следва законите на Мендел (Elshafei et al., 2024).

Онкогенни птичи ретровируси

В началото на миналото столетие става ясно, че поне някои етапи от развитието на раковите заболявания, по-специално инициацията, имат генетичен произход. Hansemann (1858-1920) и Boveri (1862-1915) допускат, че превръщането на нормалните клетки в ракови е свързано с появата на увреждания в хромозомите (Bignold et al., 2006). В следващите десетилетия, особено към края на XX век, науката вече е направила сериозни крачки напред в изясняването на туморната биология, включително относно онкогенния потенциал на някои вируси. Разпознати са двете основни групи „играчи“ в канцерогенезата: тумор-супресорните гени и онкогените.

С термина „онкоген” се обозначават гени, чието въвеждане в нормални клетки води до злокачественото им трансформиране (Todd, Wong, 1999). Онкогените най-напред са открити при ретровирусите, причиняващи ракови заболявания при птици (Милчев, 2007; Todd, Wong, 1999), т.нар. птичи левкозни и саркомни вируси (ALSV).

През 1960те и 1970те години Duesberg и Vogt изучават два близки ретровируса – RSV (Rous sarcoma virus), който предизвиква саркоми в пилета след кратък латентен период и ALV (Avian leukosis virus), който е отговорен за появата на лимфоми в същия вид гостоприемници, но след продължителен латентен период. Те окриват, че геномът на RSV е с около 15% по-дълъг от този на ALV (Duesberg, Vogt, 1977). По-късно, чрез създаването на трансформационно дефектен мутант на RSV, Vogt показва, че изрязването (делецията) на около 15% от генома на този вирус го изравнява по размер с генома на ALV и премахва способността му да предизвиква образуването на тумори (Vogt, 1977).

Откриването на тези „тумор-формиращи генетични елементи”, за които впоследствие е установено, че произлизат по-скоро от генома на гостоприемника, отколкото от вирусния геном, е безспорно един от най-големите успехи в разбирането на туморната биология (Stehelin et al., 1976). Те са наречени вирусни онкогени (v-onc), а откритите в клетките техни аналози се означават като c-onc (Pimentel, 1986). Вирусните онкогени са „абсолютни“ онкогени, тъй като въвеждането им в здрави клетки на чувствителни гостопроиемници е напълно достатъчно за отключването на туморен процес, при това след кратък латентен период. Клетъчните онкогени (известни и като протоонкогени) изпълняват ключови функции в организма на животните и човека, без които процеси като растеж, диференциация и оцеляване на клетките биха били невъзможни. Превръщането на протоонкогените в онкогени настъпва при нарушаване на строгия контрол върху регулацията на изявата и/или активността им.

Първият идентифициран вирусен онкоген – този при RSV, е наименован v-src. Негови аналози са установени не само в генома на кокошката, но и при други гръбначни животни, включително и у човек. Намерени са и при еволюционно отдалечени видове като Drosophila и дрожди (Spector et al., 1978; Martin et al., 2004).

Този ген кодира тирозин киназа и неговото активиране регулира редица важни сигнални пътища, включително PI3K-AKT, Ras-MAPK, JAK-STAT3 и FAK/Paxillin. Те играят ключова роля в клетъчната пролиферация, миграцията, инвазията, метастазирането, туморната прогресия и лекарствената устойчивост (Niebora et al., 2024).

Един от първите вирусни онкогени - v-MYC, е намерен във вирус, който е открит в България. Това е миелоцитоматозният вирус Mc29 (Alexandrova, Podlipmik. 2022). Клетъчни аналози на v-src и v-MYC участват в патогенезата и са отговорни за високия инвазивен потенциал на редица неоплазии (Li, 2007; Homsi et al., 2007; Rucci et al., 2008; Alexandrova, Podlipmik. 2022).

Дефектни вируси, псевдотипове и спасяване на генома

Повечето онкогенни ретровируси имат пълноценни гени gag (кодира капсидните белтъци), pol (носи информация за ензима обратна транскриптаза) и env (отговорен за гликопротеините от суперкапсида) - трите гена, които са абсолютно необходими за репликацията на ретровирусите, и не съдържат v-onc. Наричат се вируси компетентни по репликация, но дефектни по трансформация (Лоуи, 1989). Придобивайки онкоген, много вируси са загубили един или повече от своите есенциални гени и са дефектни по репликация. Тя е възможна, само ако дефектният вирус получи наготово липсващите му продукти от пълноценен близкородствен вирус (назован вирус-помощник). Процесът се нарича **спасяване на генома** (Лоуи, 1989; Payne, 1992).

В зависимост от онкогенността си ALSV се разделят на 2 големи групи: бързо и бавно трансформиращи. Бързо трансформиращите вируси (наречени още акутни) са тези, които притежават вирусен онкоген. Кратка информация за птичите левкозни и саркомни вируси е представена на Табл. 1.

Табл. 1. Видове онкогенни ретровируси

	Бързо трансформиращи (Акутни)	Бавно трансформиращи (Хронични)
Разпространение	Ограничено	Широко
Трансформация на клетки в култура	Да	Не
Предизвикване на неопластични заболявания *in vivo*	Да (солидни тумори и левкемии)	Да (При интегриране в близост до гените MYC или myb – предизвикват лимфоидна левкоза, а до erbB – еритробластоза
Латентен период	Кратък (Няколко дни - седмици)	Продължителен (Много седмици - месеци)
Съдържание на онкогени	Да	Не
Репликация на вируса	Дефектни (в повечето случаи), но има и пълноценни	Пълноценна

По Варадинова (1993) и Payne (1992)

Миелоцитоматозен вирус Mc29

Вирус Mc29 е изолиран през 1961 г. в Института по обща и сравнителна патология (днес Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей) при Българска академия на науките, от кокошка порода червен Rhode Island със спонтанна миелоцитоматоза (Иванов и др., 1964). По-късно той е приет за прототип на група вируси - групата на миелоцитоматозните вируси, в която освен него влизат вирусите MH2, CMII и OK10 (Payne, 1992; Lee, Reddy, 1999) (Табл. 2). Mc29 е акутен птичи левкозен вирус, който е бил отнесен към семейство Retroviridae, подсем. Oncovirine (Graf, Stehelin, 1982). Според най-новата класификация на Международния комитет за таксономия на вирусите (ICTV) миелоцитоматозният вирус Mc29 принадлежи на род Alpharetrovirus, подсемейство Orthoretrovirinae на семейство Retroviridae (Coffin et al., 2021).

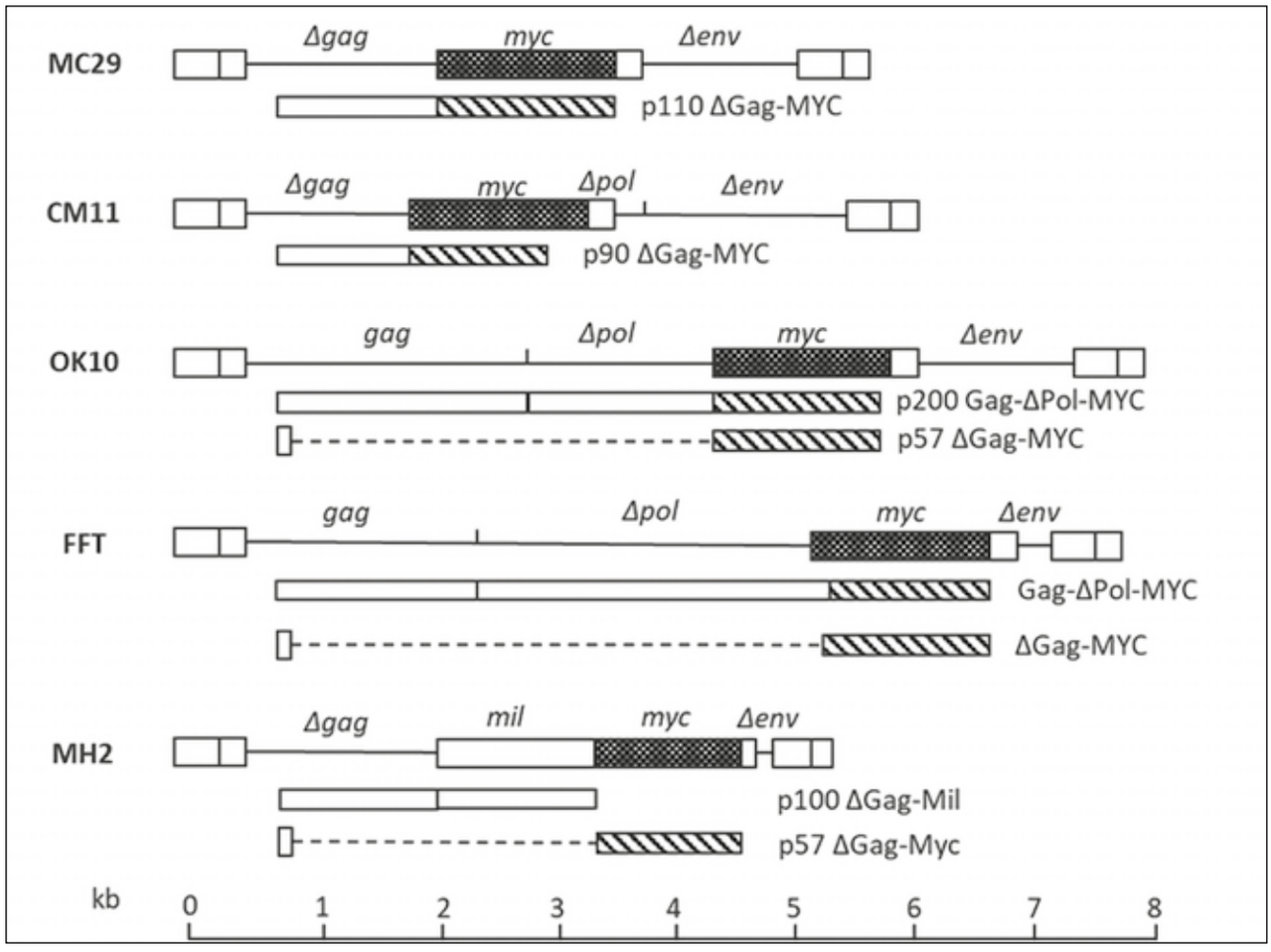
Подобно на другите акутни птичи левкозни вируси, Mc29 също е дефектен, при това и в трите структурни гени (gag, pol, env), като генът pol липсва напълно (Bister et al., 1978). По тази причина репликацията му може да се осъществява само в присъствие на вирус-помощник (хелпер). Оргиналният вирусен щам Mc29 съдържа хелпери от подгрупи A и B на птичите левкозни и саркомни ретровируси (Bister et al., 1977). На мястото на липсващите части в генома на Mc29 е разположена специфична нуклеотидна последователност с размери 1.5 kb, чиито продукти обуславят злокачествената трансформация на прицелните клетки. Първоначално тя е била означена с инициала mac или mcv, а впоследствие с MYC (v-MYC) (Sheiness et al., 1980; Рачев, 1988). Идентични или близки на тази последователност са открити в геномите и на другите миелоцитоматозни вируси (Фиг. 1). Вирусите Mc29 и CMII експресират v- MYC като част от gag- MYC слят протеин. Този gag- MYC фузионен протеин съдържа 452 N-крайни остатъка, кодирани от 5'-края на gag, 7 аминокиселнинни остатъка, кодирани от 5'-нетранслируемия участък на c- MYC, следвани от 416 аминокиселинни остатъка, кодирани от екзони 2 и 3 на c- MYC при кокошката (Reddy et al., 1983; Lee, Reddy, 1999).

Табл. 2. Птичи ретровируси, съдържащи гена v-MYC

Вирус	Изолиране	Продукт на гена **v-MYC**	Предизвикани от вируса неопластични заболявания

Mc29	България, 1964	P110 ΔGag-MYC	Миелоцитоматоза, Еритробластоза, Ендотелиоми, Мезотелиоми, Саркоми, Карциноми (на черен дроб, бъбрек, панкреас)
CMII	Германия, 1964	P90ΔGag-MYC	Миелоцитоматоза
OK10	Финландия, 1975	P200Gag-ΔPol-MYC P57 δGag-MYC	Карциноми (на мезентериум, черен дроб, бъбрек, тестис)
MH2	Великобритания, 1927	P100 ΔGag-Mil P57 δGag-MYC	Ендотелиоми, Саркоми, Карциноми (бъбрек, черен дроб), Лимфоми
щам 966 (J вирус)	Великобритания, 1993	gag-MYC (72 kDa)	Миелоцитоматоза при пилета и Пуйки

По Младенов, 1974; Payne, 1992; Lee, Reddy, 1999; Venugopal et al. 2000



Фиг. 1. Геномна организация на миелоцитоматозните вируси (по Doggett et al., 1989)

Други миелоцитоматозни вируси

Вирус CMII

Вирус CMII е изолиран в Германия от кокошка порода Leghorn със спонтанна миелоцитоматоза (Löliger, 1964). По-нататък вирусът е пасиран в пилета от породи White Leghorn и HNL. Четири до дванадесет седмици след инокулирането му у новоизлюпени пиленца, при около 10 % от случаите се развива миелоцитоматоза. Туморите се локализират върху периоста на скелетните кости, най-често върху os frontale, а инфилтрати се наблюдават в областта на черния дроб, бъбреците и гастроинтестиналния тракт (Löliger, Schubert, 1966).

Вирус OK10

Вирус OK10 е изолиран във Финландия от чернодробен тумор у пиле, предварително инжектирано с полеви изолат от птичи левкозен вирус. Инокулиран у пилета, вирусът води до развитие на тумори в областта на мезентериума, черния дроб, бъбреците и тестисите (Oker-Blom et al., 1975, 1978).

Вирус MH2

Вирус MH2 е изолиран от Begg през 1927 г. от пиле със спонтанен тумор в областта на яйчника. Съдържа два онкогена, v-mil и v-MYC. Неоплазиите, които предизвиква, най-напред са били описани като ендотелиоми, поради което вирусът е известен още като ендотелиомен вирус на Begg (Murray-Begg endothelioma virus). По-нататъшните изследвания показали, че той има по-широк онкогенен спектър, включващ саркоми, карциноми в областта на бъбреците и черния дроб, лимфоми (Alexander et al., 1979).

Вирус FH3

Вирус FH3 е птичи бързо трансформиращ ретровирус, чийто v-MYC (145 kDa) съдържа почти целия ретровирусен gag ген. FH3 е изолиран от тумор на главата, развил се у 10-дневен кокоши ембрион, инфектиран с птичи левкозен вирус от група A. Установено е, че вирусът предизвиква предимно злокачествени заболявания в областта на главата у пилета. Култивиран в лабораторни условия, вирус FH3 трансформира пилешки макрофаги, но за разлика от останалите v-MYC-съдържащи ретровируси не трансформира фибробласти (Walter et al., 1985; Law, Linial, 2001).

J-вируси

През 1991 година от бройлер е изолиран нов вирус, наречен HPRS-103, който въз основа на специфичността на env гликопротеините си е обособен в отделна субгрупа на птичите левкозни и саркомни вируси - субгрупа J. Вирусът е определен като екзогенен, слабо онкогенен за пилета (причинява миелоцитоматоза, бъбречни и други тумори), не се реплицира и не трансформира бозайнически клетки (Payne et al., 1993; Bai et al., 1995 a, b). При изследване на тропизма на този вирус е установено, че той се експресира в най-висока степен в надбъбрека, сърцето, бъбреците, провентрикулите и особено в гладкомускулните и съединителнотъканните клетки (Arshad et al., 1997). След изолирането на HPRS-103 вирусите от субгрупа J започват бързо да се разпространяват, превръщайки се в един от основните патогени, засягащи производството на бройлери в световен мащаб (Venugopal, 1999). ALV-J изолатите предизвикват основно миелоидна левкоза. Те не трансформират пилешки костномозъчни клетки в култура, а причинените от тях тумори се появяват след дълъг латентен период. По-късно от експериментално предизвикан с щам HPRS-103 тумор у пиле е изолиран бързо трансформиращ щам, означен 966. Той трансформира моноцити от периферната кръв и костномозъчни клетки и предизвиква миелоцитоматоза в пилета и пуйки след кратък латентен период (Payne et al., 1993; Venugopal et al., 2000). Клетъчният му тропизъм е същият както при HPRS-103 (Arshad et al., 1997). Геномите на двата вируса са много близки, но щам 966 е дефектен - в него липсват целият pol ген и части от гените gag и env. На тяхно място вирусът съдържа нуклеотидна последователност с дължина 1491 kb, която включва екзони 2 и 3 на гена c-MYC. Тя се експресира като gag-MYC фузионен протеин с молекулна маса 72 kD. Изследванията показват, че миелоцитоматозните вируси Mc29 и 966 имат един и същ N-краен участък на гена v-MYC, който е изграден от 422 аминокиселинни остатъка (Chesters et al., 2001). Така става ясно, че вируси притежаващи v-MYC, са не само „лабораторна екзотика", но може да причинят опустошителни икономически загуби.

Онкогенен спектър

In vitro вирус Mc29 предизвиква трансформация на фибробласти, епителни клетки и макрофаги. In vivo предаването му причинява предимно миелоцитоматоза и миелоцитоми при пилета, но е отговорно и за широк спектър от левкемии и туморни образувания. Миелоцитоматозата у птиците, предизвикана експериментално с вирус Mc29, е описана като миелоидна форма на левкемия, при която специфичните пролиферациращи клетки са изключително миелоцити и промиелоцити (Божков, 1972). Най-типични при миелоцитоматозата са миелоцитомите, които се развиват предимно в костния мозък, по черепа, ребрата, гръдната кост и таза (Mladenov et al., 1967).

От особен интерес е способността на вирус Mc29 да предизвиква и епителни тумори на черния дроб, бъбреците и панкреаса, каквито като спонтанна находка (особено в черния дроб), почти не се срещат. Тези тумори са определени като чернодробно клетъчни аденокарциноми, анапластични и смесени карциноми (Младенов, 1974; Mladenov et al., 1967; Lapis et al., 1975; Weiss, 1982; Payne, 1992; Lee, Reddy, 1999). Предизвиканите с вирус Mc29 **чернодробни тумори** при птици инфилтрират съседните тъкани, пенетрират в кръвоносните съдове, могат да бъдат трансплантирани на други гостоприемници и да метастазират в далечни органи, като бял дроб, бъбрек, слезка (Beard et al., 1975).

Най-ефективни пътища за заразяване на опитните животни са интравенозният и медуларният, следвани от перитонеалния и подкожния (Якимов, 1967).

Въведен в 3-дневни кокоши ембриони (C/AE) вирус Mc29 (Mc29-RAV-1, субгрупа A) води до поява на **сърдечни тумори**, докато инжектирането на 5- и 10-дневни кокоши ембриони не предизвиква развитие на неопластичен процес. Сърдечни тумори се наблюдават и при пъдпъдъци, чиито ембриони са били инжектирани на 3-дневна възраст с вирус Mc29 (al Moustafa et al., 1988).

Доказано е, че мутации в гена v-MYC могат да променят патогенността на вирус Mc29. Мутанти, от които са изрязани участъци от v-MYC гена, имат намалена способност да трансформират макрофаги in vitro и да предизвикват развитие на тумори in vivo (Enrietto et al., 1983 a).

Кръг от гостоприемници

Освен за кокошка (Gallus domesticus), вирус Mc29 е онкогенен и за други видове птици, като пуйка (Meleagris gallopavo), токачка (Numida meleagris), кеклик (Alectoris graeca cypriatuc), фазан (Phasanus colchicus) и японски пъдпъдак (Coturnix coturnix japonica). Установено е, че чувствителността спрямо вируса, продължителността на инкубационния период и особено характерът на онкогенната реакция зависят съществено от вида на гостоприемника. Важно значение за възприемчивостта към този вирус имат възрастта и породата на използваните птици. Намерено е, че пуйчетата са силно чувствителни към вирус Mc29, израз на което са високият процент на заразяване и скъсеният инкубационен период - 10-13 дена. Най-дълъг е инкубационният период при фазаните - 40 и повече дни. При тях туморната тъкан измества почти изцяло здравата тъкан на черния дроб. Характерно за фазанчетата е честото засягане на бъбреците, каквото при други птици въобще не е отбелязано или е значително по-рядко явление (кокошки). Други видове птици (патици, гъски, токачки) и бозайници (мишки, плъхове, хамстери) са останали рефрактерни в експериментални условия (Иванов и др., 1964, Младенов, 1974; Недялков и др., 1979; Beard, Beard, 1976).

Клетъчни хомолози на v-MYC

Клетъчни хомолози на v-MYC са открити както в генома на птици, така и на бозайници, включително човек. При хората семейството MYC се състои от три члена: c-MYC (8q24), N-MYC (2p24) и L-MYC (1p34), разпознати като „супертранскрипционни фактори", които контролират почти всички клетъчни процеси. Предполага се, че възникването на v-MYC е станало чрез специализирана форма на вирусна трансдукция, при която сплайсирана форма на c-MYC (от която са изрязани интроните) се е вградила в ретровирусния геном. Дупликация на гена в ранните етапи от еволюцията на гръбначните животни е довела до възникването на линията c-MYC и на друга линия, която по-късно, чрез следваща дупликация, дава начало на гените N- MYC и L-MYC. Общата структура и организация на гените c-, N- и L-MYC, както и на техните транскрипти, са много близки (Фиг. 1) (Weiss, 1982; Pimentel, 1986; Alexandrova, 2004).

Подобно на c-MYC, v-MYC изпълнява различни функции свързани с процесите на клетъчна трансформация, пролиферация, апоптоза и диференциация (Fieber et al., 2001). Изследванията при птици и бозайници показват, че в много отношения v-MYC има значително по-мощно действие в сравнение с c-MYC, което се дължи на различни фактори: 1) Високо ниво на транскрипционна активност, обусловена от наличието на мощни активиращи елементи в дългите крайни повтори (Long Terminal Repeats - LTR) на вируса; 2) Във v-MYC са наблюдавани различни мутации, по които той се различават от клетъчните си аналози (c-MYC). V-MYC генът на Mc29 съдържа 5-7 (в зависимост от вирусния изолат) аминокиселинни замени в сравнение с c-MYC. Замяната на треонин с метионин в позиция 61 (регулиращо фосфорилирането място) придава значително по-висока трансформираща активност на v-MYC в сравнение с клетъчния му аналог (Watson et al., 1983; Gavine et al., 1999). Вирусите OK10 и MH2 също съдържат ключови мутации в 61 позиция. Повечето от мутациите възникват в N- и C-краищата на v-MYC - участъци, необходими за клетъчната транасформация (Alitalo et al., 1983; Watson et al., 1983); 3) v-MYC е три пъти по-стабилен от c-MYC. След обратната мутация, при която метионинът се заменя от треонин, времената на разграждане на c-MYC и v-MYC се изравняват - полуживотът им трае 20-30 минути (Alitalo et al., 1983; Watson et al., 1983; Gavine et al., 1999; Lee, Reddy, 1999). Сравнителни данни за гените v-MYC и c-MYC и кодираните от тях белтъци са представени в Табл. 3.

Табл. 3. Различия в нуклеотидните и аминокиселинните последователности при гените v-MYC и c-MYC (по Watson et al., 1983)

Позиция в c-MYC		c-MYC		v-MYC	
Нуклеотид		Аминокиселина	Нуклеотид	Аминокиселина	
5' exon	200	C	Thr	T	Met
	455	G	Arg	A	Gln

3'exon	992	C	Ser	T	Leu
	1.066	A	Ser	C	Arg
	1.165	A	IIe	C	Leu
	1.184	G	Arg	A	Lys
	1.188	A	Leu	G	Leu
	1.239	A	Lys	C	Asn
	1.535	-T	-	-	-

Вмъкнат нуклеотид

Биологична роля на MYC гените

MYC гените участват в голямо разнообразие от ключови биологични процеси, включително клетъчна пролиферация, растеж, оцеляване и апоптоза, (енергиен) метаболизъм, диференциация, ангиогенеза, възстановяване на ДНК, имунен отговор (Beltran, 2014; Duffy et al., 2021). Техните продукти - протеините MYC, са известни главно като транскрипционни фактори, но те са включени и в синтезирането на ДНК и белтъци (транслацията), съобщено е, че регулират богат набор от различни микроРНК молекули (O'Donnell et al., 2005; Chang et al., 2008; Cole, 2014).

C-MYC се експресира в почти всички пролифериращи клетки по време на развитието и в делящи се клетки на зрели тъкани, но експресията му е блокирана в неделящите се клетки поради различни механизми, включително терминална диференциация (Beltran, 2014, Cole, 2014). N-MYC се изявява по време на ембриогенезата в пре-В клетки, бъбреци и мозък, нивото му е значително в зрели тъкани (Beltran, 2014; Yoshida, 2018). L-MYC се експресира в развиващия се мозък и примитивните невронни клетки, както и в неонаталната и зрялата белодробна тъкан (Beltran, 2014; Cole, 2014).

Установено е, че както c-MYC, така и N-MYC са от съществено значение за ембриогенезата при бозайниците, докато участието на L-MYC не е абсолютно необходимо (Hatton et al., 1996; Hurlin, 2013, Cole, 2014).

MYC в нормални и злокачествено трансформирани тъкани

Белтъците от семейство MYC регулират един и същ набор от гени и са от решаващо значение за съдбата на клетъчни процеси като пролиферация, диференциация, метаболизъм, оцеляване и смърт. Амплификацията и свръхекспресията им може да доведат до злокачествена трансформация на клетките и развитие на туморно образувание. В хода на еволюцията нормалните клетки са усвоили множество „подходи" за поддържане на контрол върку активността на гена MYC на ниво иРНК и белтъчен продукт. Сред тях са кръстосана регулация, взаимна компенсация между трите основни MYC гена (c-, N- и L-MYC), регулирано разграждане чрез убиквитин-протеазомната система, както и задействана от гена MYC апоптоза, когато продуктът му е в излишък (Malynn et al., 2000; Meyer, Penn, 2008; Conacci-Sorrell et al., 2014). Този строг надзор може да бъде нарушен в резултат на различни механизми (Таблица 4), които превръщат гена MYC от протоонкоген в „същински" онкоген. Смята се, че нарушената регулация и/или свръхекспресията на MYC е свързана с повече от 70% от раковите заболявания при човека (включително рак на гърдата, простатата, дебелото черво и маточната шийка, миелоидна левкемия, лимфоми и др.) и често се съпровожда от агресивно поведение, лекарствена устойчивост и лоша прогноза (Nesbit et al., 1999; Dang et al. 2012; Kalkat et al., 2017; Fallah et al., 2017; Srutova et al., 2018). Голяма част от тези тумори са онкогенно зависими (Weinstein, 2002), което означава, че е необходима нарушена регулация на генния продукт MYC, за да се поддържат техният злокачествен фенотип и прогресията им (Kuzyk, Mai, 2014, Gabay et al., 2014). MYC може да бъде активиран чрез генна амплификация, хромозомна транслокация, вмъкване на ретровирусен промотор, мутация, усилена клетъчна сигнализация и променена (увеличена) стабилност на белтъчния продукт (Таблица 4) (Lee, Reddy, 1999; Cole, 2014, Kuzik, Mai, 2014; Casey et al., 2018; Duffy et al., 2021).

Таблица 4. Механизми на активиране на MYC в хода на канцерогенезата

Вид промяна	Механизъм
Генна амплификация	Един от най-честите механизми за активиране на MYC (особено за c-MYC), открит в 10-60% от карциномите (например рак на яйчниците, хранопровода, гърдата и плоскоклетъчен рак на белия дроб) и саркомите, в зависимост от вида на тумора. Може да бъде свързан с молекулния подтип на туморното образувание. По-типичен за c-MYC, по-рядко наблюдаван при N-MYC (невробластом, медулобластом, ретинобластом, невроендокринен/дребноклетъчен рак на простатата и др.) и L-MYC (някои дребноклетъчни тумори на белия дроб). MYC е най-често амплифицираният ген сред неоплазиите (Cole, 2014; Beltran, 2014; Yoshida, 2018; Duffi et al., 2021).

Хромозомна транслокация	Среща се главно при хематологични злокачествени заболявания, като В-клетъчни лимфоми (при 100% от лимфомите на Бъркит) и по-рядко при Т-клетъчни лимфоми и множествен миелом. Документиран за първи път при лимфом на Бъркит. Съобщени са три вида транслокации на MYC, свързващи дългото рамо на хромозома 8 с гена за тежката верига на имуноглобулините [t(8;14)(q24;q32)], с локуса за каппа леката верига [t(2;8)(p11;q24] или с локуса на ламбда леката верига [t(8;22)(q24;q11)]. Тези транслокации поставят MYC гена под контрола на мощните енхансери на имуноглобулиновите гени, което стимулира конститутивната експресия на MYC – т.нар. позиционен ефект (Manolov, Manolova, 1972; Kuzik, Mai, 2014; Cole, 2014; Duffy et al., 2021).
Вмъкване на ретровирусен промотор	Първоначално е открит при хронични левкемични ретровируси (ALV) при птиците, които не притежават собствени онкогени. Туморогенният ефект се проявява, когато тези вируси (по-точно техните ДНК провируси) се интегрират близо до клетъчния c-MYC, тъй като дългите крайни повтори (LTR) на ретровирусите съдържат мощни енхансери и значително увеличават експресията на c-MYC ~~(Фиг. 1)~~ (Pimental, 1986; Payne, 1992).
Мутация	Рядко се наблюдава. В случате на генна амплификация, както и на хромозомна транслокация, генът MYC остава непокътнат, без промяна в синтезирания протеин. Мутации в MYC се откриват при лимфом на Бъркит (транслоцираният алел претърпява вторични мутации) и в дифузни големи В-клетъчни лимфоми (оказват различно въздействие върху функцията на MYC и клиничните резултати). За разлика от транслокацията и свръхекспресията на гена MYC, повечето мутации в него изглежда нямат роля в задвижването на лимфомагенезата (Bhatia et al., 1993; Cole, 2014, Xu-Monette et al., 2016; Duffy et al., 2021).
Повишена генна експресия и/или стабилност	Чрез активиране на сигнални пътища на други онкогени (например ERK, PI3K, β-катенин, RAS, SRC, NOTCH), инактивиране на тумор- супресорни гени (като APC, p53), различни посттранслационни модификации (фосфорилиране, ацетилиране, сумоилиране), участие на дълги некодиращи РНК молекули, използване на убиквитин лигаза Е3 и протеазомно разграждане (He et al., 1998; Santoro et al., 2019, Tang et al., 2019; Casey et al., 2018; Duffy et al., 2021).

По Alexandrova, Podlipnik, 2022

Различни еднонуклеотидни полиморфизми (single nucleotide polymorphism, SNP) в близост до MYC са свързани с повишен риск (с 25-50%) от развитие на злокачествени новообразувания (например на простатата, дебелото черво, гърдата, назофаринкса и пикочния мехур) (Easton et al., 2007; Ghoussaini et al., 2008; Cole, 2014; Lancho et al., 2018; Guo et al., 2019).

MYC гените увеличават общия капацитет за протеинов синтез и са отговорни за енергийния (глюкозния) метаболизъм на раковите клетки. Влиянието им върху активността на някои микроРНК молекули моделира растежа, оцеляването/смъртта, диференциацията и трансформацията на клетките (O'Donnell et al., 2005; Chang et al., 2008; Cole, 2014). Повишената експресия на MYC предизвиква увреди в ДНК (в резултат на ROS-зависими и ROS-независими механизми), репликационен стрес и промени в ядрената организация, които могат да повлияят върху състоянието и функцията на теломерите (Kuzic, Mai, 2014). Установено е също, че свръхекспресираният MYC играе важна роля в избягването на противотуморни имунни отговори, което е един от основните отличителни белези на злокачествените тумори (Casey et al., 2018; de Jonge et al., 2020).

Сигнален път на гена MYC

Почти всеки основен път на сигнална трансдукция, регулиращ клетъчната пролиферация или покой, е свързан пряко или непряко с работата на фамилията MYC. Тези сигнални пътища се активират от различни молекули, включително митогени, растежни фактори, хормони, цитокини, онкогени и туморни супресори. c-MYC играе критична роля в контролирането на клетъчната пролиферация, прогресията на клетъчния цикъл, диференциацията и апоптозата. Глобалните транскрипционни анализи показват, че приблизително 15% от гените на човешкия геном са под транскрипциона регулация, осъществявана от c-MYC. Експериментални данни разкриват, че c-MYC се свързва директно с промоторите на голям брой гени с различни клетъчни функции и регулира тяхната експресия (Alexandrova, Podlipnik, 2022). Освен това, c-MYC директно взаимодейства и регулира изявата на други транскрипционни фактори, като E2F1 и CEBPα, и по този начин разширява набора си от низходящи мишени. От друга страна, c-MYC се намира надолу по веригата в много критични сигнални пътища в клетката.

Структура на MYC

Човешкият MYC ген (6 kb) е разположен в локус 8q.24.21 на осмата хромозома. Генът се състои от три екзона. Екзон 1 е некодиращ. Екзон 2 кодира N-крайната част на MYC протеина, която съдържа трансактивационния домейн. Екзон 3 съдържа информация за С-терминалната част на MYC протеина, включително основните домейни helix-loop-helix (bHLH) и leucine zipper (LZ), които са от съществено значение за свързването с ДНК и хетеродимеризацията с протеина MAX. Основният продукт на MYC гена е белтък с молекулна маса 62 kDa, който е изграден от 439 аминокиселини и принадлежи към класа на транскрипционните фактори basic helix-loop-helix zipper (bHLHZip). Този протеин включва няколко отличаващи се с висока консервативност области, които са важни за функционирането и са еднакво организирани при трите паралога (c-MYC, N-MYC и L-MYC).

N-крайният трансактивационен домейн (NTD) съдържа област за активиране на транскрипцията и две MYC кутии, MBI и MBII, които се отличават с висока степен на консервативност и участват в транскрипционната регулация и протеиновата стабилност. В централната част на c-MYC е разположен сигнал за ядрена локализация и два други консервативни секвенционни елемента, MBIII и MBIV. В С-терминалния домейн се намира мотивът bHLHZip, който остава частично неструктуриран, докато не се димеризира с друг bHLHZip протеин, MAX. След това той образува подредена алфа-спирална структура, която е подложена на няколко посттранслационни модификации и протеинови взаимодействия, регулиращи функцията на c-MYC. Протеините от семейството MYC са нестабилни, полуживотът им трае 20-30 минути в нормални клетки. В много тумори стабилизирането на MYC допринася за нарушаване на регулацията му. Доказано е, че няколко убиквитинови лигази контролират стабилността на MYC.

Max е изграден от 160 аминокиселинни остатъка и прилича на С-края на c-myc, но се кодира от отделен ген. Докато Myc е кратко живеещ протеин, то Max е относително стабилен и количеството му в повечето клетки надвишава това на Myc.

MYC протеините функционират в мрежата MYC/Max/Mxd. За да се сгъне и да стане транскрипционно активен, c-MYC първо трябва да образува хетеродимер с Max, процес, управляван от „навиването“ на техните bHLHZip домейни. След като се образува, комплексът c-MYC/Max действа като главен транскрипционен регулатор, като се свързва чрез основния си регион със специфична ДНК консенсусна последователност CANNTG, известна като Enhancer-box (E-box). В рамките на мрежата, c-MYC може да (хетеро)димеризира само с Max, докато Max е способен да формира хомодимери или хетеродимери с други фактори, които притежават bHLHZip мотив. Те включват протеини от семейството Mxd (Mxd1-Mxd4, официално наричани Mad протеини), както и Mnt (протеин, далечно свързан със семейството Mxd) и протеина Mga, който съдържа както bHLHZip мотив, така и T-домейн ДНК-свързващ мотив. Предполага се, че тези допълнителни връзки, в които Max встъпва, функционират като антагонисти на семейство MYC. Те се конкурират ефективно за взаимодействия с Max и отслабват активността на c-MYC/Max чрез възпрепятстване на местата за свързване в E-box, като по този начин действат като транскрипционни репресорни комплекси. Освен това, Max/Mxd и Max/Mnt могат активно да потискат генната транскрипция чрез набиране на ко-репресори като Sin3 и хистонова деацетилаза, маркирайки хистони за епигенетична репресия. Системата MLX/MONDO работи паралелно с мрежата MYC/Max/Mxd и участва в регулирането на метаболизма. Такива протеини присъстват главно в цитоплазмата и могат да се придвижват до различни отделения в клетката в отговор на глюкоза и други метаболитни стимули (Thompson, 1998; Dang, 1999; Wanzel et al., 2003; Sammak et al., 2019; Madden et al., 2021; Alexandrova, Podlipnik, 2022).

MYC като потенциална мишена за противотуморна терапия

MYC е разпознат като обещаваща мишена за противотуморна терапия (Cole, 2014; Chen et al., 2018; Dang et al., 2012; Duffy et al., 2021). За съжаление, въпреки изследванията и усилията в продължение на повече от 40 години, все още не разполагаме с инхибитор на MYC гена, който да се използва в клиничната практика. Постигането на тази цел е изправено пред редица предизвикателства, включително:

- Функционирането на MYC е необходимо за злокачествено трансформираните клетки, но и (най-вече!) за нормалните клетки. Ето защо един от най-важните въпроси е как неговото потискане ще се отрази върху осъществяването на физиологичните процеси;
- MYC протеините са локализирани в клетъчното ядро и моноклоналните антитела не могат да ги достигнат;
- Тези протеини нямат „джобове“ за свързване на лиганди;
- Те не притежават каталитична активност и не могат да бъдат блокирани от традиционните ензимни инхибитори;
- Не е познат естествено срещащ се лиганд, който да ни насочва при разработването на инхибитори.

През последните години бяха създадени съединения, които пряко или косвено потискат MYC, като някои от тях показаха обещаваща антитуморна активност в предклинични модели и дори влязоха в клинични изпитвания (Whitfield et al., 2017; Allen-Petersen et al., 2019; Duffy et al., 2021). Част от използваните стратегии са насочени директо към MYC, други го правят непряко.

Повлияване на MYC/Max с малки инхибиторни молекули

Към днешна дата не разполагаме с одобрени за клинична употреба малки молекули, които биха могли директно да потиснат успешно взаимодействието между MYC и Max. Идентифицирани са някои малки молекули, които инхибират димеризацията или свързването с ДНК на c-MYC/Max. Някои от тях са показали значителна противотуморна активност при мишки и подходящи фармакокинетични свойства, като висока плазмена концентрация, по-дълъг полуживот и подобрено проникване в тумора. Обещаващи са за по-нататъшно развитие като потенциални кандидати за клинично приложение.

Непряко повлияване на MYC

Една от възможните стратегии за лечение на ракови заболявания, предизвикани от нарушена регулация в

работата на MYC, е потискането на ключови фактори в транскрипцията, транслацията, стабилността и активирането на този ген.

- Повлияване върху транскрипцията на MYC

Сред изпитваните стратегии за борба с MYC-зависими ракови заболявания е потискането на циклин-зависимите кинази CDK7 и CDK9. Те играят критична роля в иницииране и удължаване при транскрипцията. Прилагането на специфични инхибитори срещу CDK7 и/или CDK9 значително намалява свръхекспресията на c-MYC и се очаква да окажат противотуморен ефект при остра лимфобластна левкемия на Т-клетките, левкемия със смесен произход и невробластен и дребноклетъчен белодробен карцином – онкологични заболявания, свързани със свръхекспресия на c-MYC.

- Насочване към експресията на MYC

Нарушената регулация на сигналния път PI3K/AKT/mTOR е типична за някои злокачествени новообразувания. Фармакологичното му инхибиране значително намалява нивата на MYC и демонстрира забележителна потенциална терапевтична ефективност при неоплазии като невробластом, дребноклетъчен рак на белия дроб, рак на гърдата и различни хематологични ракови заболявания.

- Въздействие върху стабилността на MYC

Няколко деубиквитиниращи ензими участват в стабилизирането на MYC. Атакуването им причинява дестабилизация на MYC и потискане на туморния растеж (Alexandrova, Podlipnik, 2022).

- Синтетична леталност с участие на MYC

Синтетичната леталност е генетично взаимодействие, при което мутации (промени) в два гена заедно предизвикват смърт на клетката или организма, но смущение в работата на който и да е от тях самостоятелно не води до такъв резултат и жизнеспособността се запазва. Раковите клетки, които имат само един мутирал ген в специфична двойка гени, може да зависят от нормалния партньорски ген за оцеляването си. Загубата на функцията на нормалния партньорски ген причинява гибелта на тези туморни клетки (Jariyal et al., 2020; Tang et al., 2022).

Свръхекспресията на MYC, която се среща при много неоплазии, сенсибилизира клетките към апоптоза. Това позволява на гена за синтетична леталност да се насочи към свързаната с тумора свръхекспресия на MYC и да убие само раковите клетки като запазва нормалните клетки.

Пурванол B, инхибитор на CDK1, селективно предизвиква апоптоза в клетки, свръхекспресиращи MYC, и значително намалява растежа на тумора при миши модели на MYC-зависими лимфоми и хепатобластоми. Това е така, защото раковите клетки, управлявани от MYC, са силно зависими от пътища, регулирани от CDK, за да оцелеят и да се размножават. Избирателното предизвикване на апоптоза след потискане на CDK1 е свързано с повишена изява на проапоптотичната молекула BIM и/или понижена изява на антиапоптотични молекули (Goga et al., 2007; Kang et al., 2014).

- G-квадруплекси и експресия на c-MYC

G-квадруплексите (G4s) в промотора на c-MYC са сложни ДНК структури, които могат да регулират експресията на гена. Образуването на тези G4s може да инхибира транскрипцията на c-MYC чрез блокиране на РНК полимеразата и свързване с транскрипционни фактори, действайки като заглушаващ елемент. Това взаимодействие е изследвано като потенциална противотуморна стратегия. Установено е, че малки молекули (лиганди), които стабилизират G4 структурата в началото на промоторния регион на c-MYC, са способни да понижат експресията на гена.

Човешкият геном съдържа повече от 376 000 предполагаеми G4-образуващи последователности и определянето на биологичните им ефекти е силно затруднено. Смята се, че теломерния G4 има важно значение за функционирането на тези структури и запазването на целостта на краищата на хромозомите. Голям брой гени (50% или повече) притежават G4-чувствителен мотив в своите промотори и следователно са потенциално податливи към въздействие с G4 лиганди. Прицелването в G4-чувствителните мотиви на човешкия геном с малки молекули е сред най-актуалните съвременни подходи за разработване на противоракови агенти. В базата данни G4LDB (G4 ligands database; http://www.g4ldb.org) са включени множество G4 лиганди.

При виртуален скрининг на библиотеката с малки молекули ChemDiv са идентифицирани 23 представляващи интерес съединения, които са подложени на по-нататъшно изследване. Едно от тях (Y502-2304) е демонстрирало способност за селективна стабилизация на c-MYC G4 структурата и мощна антипролиферативна активност в клетъчни модели, давайки заявка за продължаващи проучвания. С това примерите не се изчерпват (Varshney et al., 2020; Spiegel et al. 2020; Bryan, 2020; Bahls et al., 2023; Alexandrova, Podlipnik, 2022; Gao et al., 2025).

Изучаването на птичите ретровируси не спира да предизвиква интерес

Това не е изненадващо, като се имат предвид характерните особеностите на ретровирусите като патогени: 1) генетична стабилност – те съществуват като интегрирани провируси в генома на клетката; 2) високо ниво на експресия – обуславя се от наличието на мощни промотори и енхансери в дългите крайни потвори; 3) вирусният геном е изменчив и лесно приспособим; 4) някои от тях съдържат онкогени. Не е за подценяване и фактът, че представителите на тази група вируси са широко разпространени в природата (Hernion et al., 1998).

С какво птичите ретровируси привличат внимание?

- **Птичите ретровируси са важни за селското стопанство патогени.**

Събирането на голям брой птици във фермите създава условия за възникване на епидемии.

Достатъчно е да си припомним как през 1960те години левкозата започва да се превръща във все по-нарастващ проблем при кокошките-носачки и това наложи взимането на спешни мерки за поддържане на свободни от заболяването стада.

С най-голямо значение за птицевъдството са птичите левкозни и саркомни вируси (ALSV); ретикулоендотелиозният вирус (REV) и вирусът, причиняващ лимфопролиферативно заболяване при пуйките (LPDV), поради онкогенния им потенциал, способността им да предизвикат имуносупресия и намалена производителност на птичите стада. Въпреки генетичната устойчивост (дължаща се на рецесивни гени) към вирусите от субгрупи A-E, която се наблюдава при някои линии птици, всички линии кокошки са чувствителни към вирусите от субгрупа J (ALV-J). Контролът върху птичите ретровируси е една от най-важните задачи пред съвременното птицевъдство, тъй като при избухване на епизоотия щетите при птиците достигат 20-40%. Проблемът е особено остър в някои държави, сред които е Китай. Независимо от положените дългогодишни усилия в различни посоки, все още няма ефективни стратегии за превенция и контрол, освен ликвидирането, което е внедрено и потвърдено от много страни. Усилено се работи върху търсенето на решения, включително усъвършенствани ваксини, терапевтични антитела и нискомолекулни антивирусни агенти, селекция на устойчиви към левкоза птичи стада, изграждане на система за биосигурност, епидемиологични проучвания и др. (Payne, 1998; Hu et al., 2004; Weiss, 2006; Elshafei et al., 2024; Li et al., 2025).

Установено е, че някои поксвируси (сем. Poxviridae), отговорни за възникване на епидемии от шарка при птиците в САЩ, съдържат интактен REV провирус в генома си (Kim, Tripathy, 2001; Singh et al., 2003). Наличните доказателства сочат, че тази интеграция вече присъства в архивирани щамове на птичи поксвируси от 40-те години на миналия век, което показва, че събитието се е случило преди това. Тя е замесена в скорошни огнища на атипична шарка по птиците, тъй като може да доведе до повишена вирулентност на поксвируса и имуносупресия при домашните птици (Hu et al., 2004; Niewiadomska, Gifford, 2013; Puro, K. et al., 2015; Mosad et al., 2020).

REV, както и ALV, могат да се включат и в ДНК на херпесния вирус – причинител на Марековата болест (Marek's disease virus, MDV) (Isfort et al., 1994, Weiss, 2006). Това може да стане, когато птицата е инфектирана едновременно с MDV и птичи ретровирус. Интегрирането на птичия ретровирус често настъпва в специфични области в генома на MDV, като например на границата между уникалните и повтарящите се участъци.

Тези интеграции може да промени свойствата на получения вирус. Съобщено е например за щам на MDV с включен в него ретровирус, който причинява тежка атрофия на тимуса вместо типичните за болестта на Марек поражения на нервната система.

Наличието на тези интегрирани вируси може да усложни диагностицирането и контрола на инфекциите (Jones et al., 1993; Cui et al., 2010; Davidson, 2020).

В същото време обаче стратегията може да бъде приложена при разработване на ваксини. Създаден е рекомбинантен вирус на Марековата болест (Md5-BAC-REV-LTR) на базата на силно вирулентния щам rMd5, в който е вмъкнат дългият краен повтор на ретикулоендотелиозния вирус. Установено е, че Md5-BAC-REV-LTR не предизвиква развитие на тумори и имуносупресия и осигурява висока защита срещу заразяване с MDV при третираните пилета (Ellington et al., 2021).

- **Внимание заслужава и въпросът дали онкогенните птичи ретровируси представляват опасност за хората.**

В серуми на хора, работещи в птицекомбинати, както и на такива, които не са били в продължителен контакт с птици, са открити антитела срещу p27, p19, p15 и p12 антигените на ALSV, както и срещу антигени на REV. Ретикулоендотелиозният вирус, който в естествени условия предизвиква лимфоидна левкоза в пилета и пуйчета, може да инфектира/трансфектира различни типове човешки клетки в култура (Johnson, 1994; Johnson et al., 1995 a,b; Johnson, Griswold, 1996). Смята се обаче, че способността на птичите ретровируси да инфектират човешки клетки и да предизвикват развитие на тумори при хората е крайно ограничена. Проучванията в тази област продължават, за да бъде изключен напълно всеки потенциален риск за човешкото здраве. Птиците са една от предпочитаните храни при човека и въпросът за нейната безопасност придобива все по-голямо значение (Schat et al., 2014).

- **Домашната кокошка е идеалният потенциален „биореактор" за производство на ценни биологично активни протеини** - антитела, ензими, цитокини, с широко приложение в различни клонове на медико-биологичната наука и клиничната (хуманна, ветеринарна) практика.

В момента млечната жлеза се смята за най-добрият природен биореактор. Това е така, защото млякото е удобен, безопасен и изобилен източник на специализирани белтъци, които могат да бъдат получени в големи количества от трансгенни животни. Рекомбинантните протеини, секретирани в кравето млякото обаче, може да окажат неблагоприятен ефект върху функцията на млечната жлеза и/или върху животното като цяло (Houdebine, 2000; Watanabe et al., 2008; Moura et al., 2011; Wang et al 2014).

Докато генните технологии при мишки са известни от 1987 г. (Doetschman et al., 1987; Thomas, Capecchi, 1987), при птиците те започнаха да се развиват по-късно. Предизвикателствата са свързани с ефективността

и стабилността на включването на гена в генома на птиците поради уникалната им репродуктивна биология. Редица изследователски групи успешно създадоха трансгенни кокошки за производство на β-лактамаза (Harvey et al., 2002), β-галактозидаза (Mozdziak et al., 2003), човешки интерферон α-2b (Rapp et al., 2003) и флуоресциращия в зелено протеин (Enhanced green fluorescence protein) (Kwon et al., 2004; McGrew et al., 2004). За целта се използват техники на генното инженерство с участието на вирусни вектори за създаване на трансгенни пилета, които експресират интересуващите ни протеини в яйцата си. Тласък на процеса даде системата за геномно редактиране CRISPR/Cas9.

Кокошките имат редица предимства в сравнение с останалите биореактори. Сред тях са: сравнително ниска цена; съвременните носачки дават > 300 яйца на година; клетките на яйцепровода имат висок капацитет за секретиране на протеини, което позволява лесно пречистване; яйцата са естествено стерилни и могат да бъдат съхранявани дълго време при подходящи условия; съвременното птицепроизводство позволява автоматизирано хранене и поене на птиците, както и автоматизирано почистване и събиране на яйцата; въведени са методи за изкуствено осеменяване (Ivarie, 2003; Park, Han, 2012; Meng et al., 2025).

- **Птичите ретровируси и предизвиканите от тях онкогенни заболявания са удобни модели за проучване на ретровирусната репликация, както и на механизмите на (вирус-индуцираната) канцерогенезата.** Тези вируси се използват и при изучаването на феномена РНК интерференция, ролята на микроРНК молекулите и др. Следователно, по-нататъшните изследвания върху птичите ретровируси са от решаващо значение за управлението на патологията на рака при хората (Khare et al., 2003; Hu et al., 2004; Schiller, Lowy, 2010; Niebora et al., 2024).

Саркомният вирус на Раус (RSV) е първият, за който през 1911 г. е установено, че предизвиква солидни тумори, в случая при кокошки (Rous, 1911). За това постижение д-р Пейтън Раус е удостоен с Нобелова награда през 1966 г., изминалите десетиления са били необходими, за да бъде постигнат напредък в разбирането ни за канцерогенезата и ролята на вирусите в нея. Тук е мястото да отбележим, че връзка между вируси и онкологични заболявания е била направени и от други учени. Така например, през 1908 г. Олуф Банг и Вилхелм Елерман отУниверситета в Копенхаген показват, че ALV се предава между пилета чрез инокулиране на безклетъчни филтрати и това може да доведе до левкемия (Lipsick, 2021). По онова време обаче левкемиите не са били причислявани към онкологичните заболявания.

Последващите изследвания върху RSV допринасят за още две Нобелови награди. През 1975 г. наградата е получена от Дейвид Балтимор, Ренато Дулбеко и Хауърд Темин за откриването на ензима обратна транскриптаза, който е от основно значение за механизма на действие на ретровирусите. След това, през 1989 г., е оценено откритието, че вирусният онкоген на RSV (v-src) има аналог в клетките-гостоприемници (c-src), което е пробив в разбирането на механизмите на онкогенезата. Наградата е присъдена на Джон Майкъл Бишоп и Харолд Вармъс.

Смята се, че работата на Пейтън Раус може би е била основата за решението на Ричард Никсън да подпише Националния закон за раковите заболявания в САЩ през 1971 г., което несъмнено оформя бъдещето на изследванията върху онкогенните вируси. Днес вирусите (сред които причинителите на хепатит B и C - HBV и HCV; високорисковите човешки папиломни вируси – HPV; херпесният вирус на Епщайн-Бар - EBV, HHV-4; свързаният със саркома на Капоши херпесено вирус – KSHV, HHV-8, човешкият Т-клетъчен лимфотропен вирус 1 – HTLV-1) са признати за причинители на редица ракови заболявания при хората и се смята, че 15 до 20% от всички неоплазии при човека са с вирусна етиология (McLaughlin-Drubin, Munger, 2008; White et al., 2014; Giunta, 2020; Galati et al., 2024; Niebora et al., 2024). Такива предизвикани с вирус онкологични заболяавния може да бъдат предотвратени чрез ваксинация или по-добре управлявани чрез по-ранно откриване с помощта на кръвни изследвания и лечение с антивирусни средства.

Проучвания при птичи модели (основно кокошка) са допринесли за разбирането на ролята на тумор-супресорните гени, като p53 (Silva, Gallardo, 2020).

Геномът па някои ретровируси, в това число RSV, включва микроРНК (miRNA). Вирусните миРНК (v-miRNA) играят роля в регулирането на експресията на гените на гостоприемника и манипулирането на сигналните пътища в него. Вирусните микроРНК са по-къси и по-малко стабилни от техните клетъчни аналози (ортолози), с които споделят общи последователности и засягат едни и същи мишени. Основната функция на повечето v-miRNA в различните вируси е да заглушават проапоптотичните гени, потискайки механизмите на апоптоза в клетките-гостоприемници. RSV съдържа пет miRNA, които отговарят на вече известни гени в човешкия организъм: miR-71c-5p, miR-6765-5p, miR-23a-5p, miR-4528 и miR-27b-5p. Анализът им показва, че те са насочени към тумор-супресорните гени на Gallus gallus, включително TP53 и BRCA1 (Paul et al., 2021; Niebora et al., 2024).

Кокошката носачка е най-известният модел за спонтанно развитие на рак на яйчниците, с хистологична картина, подобна на тази при хората. Освен това, птичият ембрион осигурява благоприятна среда за наблюдение в реално време на растежа и метастазите на тумори, улеснявайки визуализацията на динамични клетъчни процеси. Използването на хориоалантоисната мембрана, лесно достъпна екстраембрионна тъкан с богата васкулатура, позволява проучвания върху туморно-индуцираната ангиогенеза и метастазирането и ефективен скрининг на потенциални противоракови агенти. Птичите модели са интересна алтернатива в

сравнение с моделите при бозайници и дават възможност за разработване на относително рентабилна и лесна за поддържане платформа за справяне с ключови въпроси в областта на туморната биология (Schiller, Lowy, 2010; Niebora et al., 2024).

- Забележително свойство на птичите ретровирусни транскрипционни контролни области е, че те са активни в различни типове клетки - както в естествените гостоприемници (птици), така и в бозайническите клетки. Това свойство на енхансерите/промоторите, намиращи се в LTR на птичите ретровируси, се използва при създаването на **вирусни вектори** както за лабораторни цели, така и за нуждите на генната терапия. В същото време обаче способността на ретровирусите да се вграждат трайно (и то на случайни места) в клетъчния геном крие сериозни рискове (например активиране на потенциални онкогени), които не бива да се подценяват (Flint et al., 2000; Jaballah et al., 2025).

Литература:

1. Божков, Сп. Изв. Инст. обща. и сравн. патол., 1972, 14, 97-100.

2. Варадинова, Т. Неопластична клетъчна трансформация. Ретровируси. В: Молекулна биология на туморните вируси. Унив. Изд. „СУ Св. К. Охридски", София, 1993, стр. 48 – 86.

3. Иванов, К. и сътр. Изв. Инст. сравн. патол. жив., 1964, 10, 5-38.

4. Лоуи, Д.Р. Трансформация и онкогенез: ретровирусы. Вирусология, том 1, 433 - 486. Под редакцията на Б. Фийлдс и Д. Найп. Превод от английски, Москва, Мир, 1989.

5. Милчев, Г. Имунитет и рак. София, „Пет плюс", 2007.

6. Младенов, З. Сравнительная патология лейкозов птиц. Изд. БАН, София, 1974.

7. Недялков, Ст. и сътр. Обща и сравн. патол., 1979, 7, 20-37.

8. Рачев, Р. Молекулярни механизми на ретровирусната и спонтанната канцерогенеза. Под редакцията на Т.Г. Тодоров. Издателство на БАН, София, 1988.

9. Якимов, М. Изв. Инст. сравн. патол. жив., БАН, 1967, 12, 49-58.

10. al Moustafa, A.E. et al. Cell Differ. Dev., 1988, 25(2), 119-134. doi: 10.1016/0922-3371(88)90005-6.

11. Alexander, R. et al. J. Natl. Cancer Inst., 1979, 62, 59-366.

12. Alexandrova, R. MYC genes – a short review. Exp. Pathol. Parasitol., 2004, 8/2, 76-92.

13. Alexandrova, R., C. Podlipnik. MYC oncogenes as potential anticancer targets.. Oncogenic Viruses. Medical applications of viral oncology research., 2, Elsevier, 2022, 191-219.

14. Alitalo, K. et al. Proc. Acad. Sci. USA, 1983, 80, 100-104.

15. Allen-Petersen, B. L., R.C. Sears. BioDrugs, 2019, 33(5), 539-553. https://doi.org/10.1007/s40259-019-00370-5.

16. Arshad, S.S. et al. Vet. Pathol., 1997, 34, 127-137.

17. Bahls, B. et al. Biomedicines, 2023, 11(3), 969. doi: 10.3390/biomedicines11030969.

18. Bai, J. et al. J. Gen. Virol., 1995 a, 76, 181-187.

19. Bai, J. et al. J. Virol., 1995 b, 69, 779-784.

20. Beard, J., D. Beard. Oncogenicity of avian tumor viruses. In: The Biology of Tumor Viruses. Oregon State Univ. Press, 1976, 7-30.

21. Beard, J.W. et al. Cancer Res., 1975, 35, 1603-1627.

22. Beltran, H. Mol. Cancer Res., 2014, 12(6), 536. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0536.

23. Bhatia, K. et al. Nat. Genet., 1993, 5(1), 56-61. doi: 10.1038/ng0993-56.

24. Bignold, L.P. et al. Cell Biol. International., 2006, 30, 640-644.

25. Bister, K. et al. Mc29 – a highly defective avian acute leukemic virus. In: Avian tumor viruses (eds. S. Barlati, C.D. Morghan). Padua, Piccin Med. Books, 1978, 57-66.

26. Bister, K. et al. Virology, 1977, 82, 431-448.

27. Bryan, T.M. Molecules, 2020, 25(16), 3686. doi: 10.3390/molecules25163686.

28. Casey, S. C.et al. Blood, 2018, 131(18), 2007- 2015. https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-742577.

29. Chang, T.C. et al. Nat. Genet. 2008, 40(1), 43-50. doi: 10.1038/ng.2007.30.

30. Chen, H. et al. Signal Transduct. Target Ther., , 2018, 3(1), 5. https://doi.org/10.1038/s41392-018-0008-7.

31. Chesters, P.M. et al. J. Virol., 2001, 75, 4219-4225.

32. Coffin, J. et al. J. Gen. Virol., 2021, 102, 001712. https://ictv.global/report/chapter/retroviridae/retroviridae/alpharetrovirus

33. Cole, M.D. The MYC oncogenic family in human cancer. In: Molecular Oncology. Causes of cancer and Targets for treatment. Edited By E.P. Gelman, C.L. Sawyers, F.J. Rauscher III. Cambridge University Press, 2014, pp. 313-3018.

34. Conacci-Sorrell, et al. Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2014, 4(1), a014357 doi: 10.1101/cshperspect.a014357.

35. Cui, Z. et al. Virus Genes, 2010, 40(2), 236-243. doi: 10.1007/s11262-009-0437-z.

36. Dang C.V. Cell, 2012, 149(1), 22-35. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.003.

37. Dang, C. V. Mol. Cell. Biol., 1999, 19, 1-11.

38. Davidson I. Out of Sight, but Not Out of Mind: Aspects of the Avian Oncogenic Herpesvirus, Marek's Disease Virus. Animals (Basel). 2020 Jul 30;10(8):1319. doi: 10.3390/ani10081319. PMID: 32751762; PMCID: PMC7459476.

39. de Jonge, A.V. et al. Cancers (Basel), 2020, 12(10), 3052. doi:10.3390/cancers12103052.

40. Doetschman, T. Et al. Nature, 1987, 330, 567-578.

41. Doggett, D.L. et al. J. Virol., 1989, 63(5), 2108-2117. doi: 10.1128/JVI.63.5.2108-2117.1989.

42. Duesberg, P.H., P.K. Vogt. Natl. Acad. Sci., USA, 74, 1977, 4320-4324.

43. Duffy, M.J. et al. Cancer Treat. Rev., 2021, 94, 102154. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102154.

44. Easton, D. F. et al. Nature, 2007, 447(7148), 1087-1093. https://doi.org/10.1038/nature05887.

45. Ellington, C. et al. Avian Pathol., 2021, 50(6), 490–499. https://doi.org/10.1080/03079457.2021.1970108

46. Elshafei, S.O. et al. Sci. Rep., 2024, 14, 2870. https://doi.org/10.1038/s41598-024-53048-6

47. Elshafei, S.O. et al. Sci. Rep., 2024, 14, 2870. https://doi.org/10.1038/s41598-024-53048-6

48. Enrietto, P.J. et al. Virology, 1983, 124, 164-172.

49. Fallah, Y. et al. Biomolecules, 2017, 7(3), 53. doi: 10.3390/biom7030053.

50. Fieber, W. et al. J. Mol. Biol., 2001, 307, 1395-1410.

51. Flint, S.J. et al. Principles of Virology. Molecular Biology, pathogenesis, and control. ASM Press, Washington, 2000, pp. 199-234, 252.

52. Gabay M. et al. Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2014 4(6), a014241. doi:10.1101/cshperspect.a014241

53. Galati, L. et al. Viruses, 2024, 16(3), 416. doi: 10.3390/v16030416.

54. Gao, J. et al. Eur. J. Med. Chem., 2025, 301, 118209. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.118209.

55. Gavine, P. R. et al. Oncogene, 1999, 18, 7552-7558.

56. Ghoussaini, M. et al. J. Natl. Cancer Inst., 2008, 100(13). https://doi.org/10.1093/jnci/djn190.

57. Giunta, S. Cancer Metastasis Rev., 2021, 40, 909–924.

58. Goga, A. et al. Nat. Med., 2007, 13, 820–827. https://doi.org/10.1038/nm1606

59. Graf, T., D. Stehelin. Biophys. Acta, 1982, 651, 245-271.

60. Guo, Z. et al. J. Cancer, 2019, 10(1). https://doi.org/10.7150/jca.28534.

61. Harvey, A.J. et al. Nat. Biotechnol., 2002, 19, 396-399.

62. Hatton, K. S. et al. Moll. Cell. Biol., 1996, 16, 1794-1804.

63. He, T.C. et al. Science, 1998, 281(5382), 1509-12. doi:10.1126/science.281.5382.1509.

64. Hernion, E. et al. J. Virol., 1998, 72, 5955-5966.

65. Homsi, J. et al. Expert Opin. Ther. Targets, 2007, 11, 91-100.

66. Houdebine, L.M. Transgenic animal bioreactors. Transgenic Res., 2000, 9, 305-320.

67. Hu, W-Y. et al. Virus Res., 2004, 102, 59-64.

68. Hurlin, P.J. Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2013, 3(9), a014332. doi: 10.1101/cshperspect.a014332.

69. Isfort, R.J. et al. Virology, 1994, 203, 125-133.

70. Ivarie, R. Trends Biotechnol., 2003, 21, 14-19.

71. Jaballah, S.A. et al. J. Mol. Biol., 2025, 437(24), 169473. doi: 10.1016/j.jmb.2025.169473.

72. Jariyal, H. et al. Drug Discov. Today, 2020, 25(2), 305-320. doi: 10.1016/j.drudis.2019.11.014.

73. Johnson, E.S. Cancer Detect. Prev., 18, 1994, 9-30.

74. Johnson, E.S. et al. Cancer Detect. Prev., 19, 1995 a, 394-404.

75. Johnson, E.S. et al.. Cancer Detect. Prev., 19, 1995 b, 472-486.

76. Johnson, E.S., C.M. Griswold. Med. Hypotheses, 46, 1996, 354-356.

77. Jones, D. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1993, 90(9), 3855-3859. doi:10.1073/pnas.90.9.3855.

78. Kalkat, M. et al. Genes (Basel), 2017, 8(6), 151. doi: 10.3390/genes8060151.

79. Kang, J. et al. BMC Cancer, 2014, 14(1).

80. Kheimar, A. et al. J. Microorgan. 2021, 9(5), 1066. https://doi.org/10.3390/microorganisms9051066 (2021).

81. Kim, T.J., D.N. Tripathy. Avian Dis., 2001, 45, 340-348.

82. Kuzyk, A., S. Mai. Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2014, 4(4). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014373.

83. Kwon, M.S. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 320, 442-448.

84. Lancho, O., D. Herranz. Trends in Cancer, 2018, 4(12). https://doi.org/10.1016/j. trecan.2018.10.003.

85. Lapis, K. et al. Cancer Res., 1975, 35, 132-138.

86. Law, W., M.L. Linial. Oncogene, 2001, 20(9), 1118-1127. doi: 10.1038/sj.onc.1204226.

87. Lee, C. M., E. P. Reddy. Oncogene, 18, 1999, 2997-3003.

88. Li, H. et al. Sci. Rep., 2021, 11(1), 4797. doi: 10.1038/s41598-021-84189-7.

89. Li, S. Int. J. Cell Biol., 2007, 39, 1483-1487.

90. Li, T. et al. Animals and Zoonoses, 2025, https://doi.org/10.1016/j.azn.2025.03.003

91. Lipsick, J. Cold Spring Harb. Perspect. Biol., 2021, 13, a035774.

92. Loliger, H. C. Wochenschr., 1964, 71, 207-212.

93. Loliger, H. C., H. J. Schubert. Pathol. Vet., 1966, 3, 492-505.

94. Madden, S.K. et al. Mol. Cancer, 2021, 20, 3. https://doi.org/10.1186/s12943-020-01291-6r

95. Malynn, B.A. et al. Genes Dev., 2000, 14(11), 1390-1399.

96. Manolov, G., Y. Manolova. Nature, 1972, 237, 33–34. https://doi.org/10.1038/237033a0

97. Martin, G.S. Oncogene, 2004, 23, 7910-7917.

98. McGrew, M.J., A. Sherman et al. EMBO J., 2004, 5, 728-733.

99. Meng, S. et al. Front, Genome Ed., 2025, 6, 1522837. doi: 10.3389/fgeed.2024.1522837.

100. Meyer, N. et al. Nat, Rev. Cancer, 2008, 8(12), 976-990. doi: 10.1038/nrc2231.

101. Mladenov, Z. et al. J. Natl. Cancer Inst., 1967, 38, 251-285.

102. Mosad, S.M. et al. Biology, 2020, 9, 257. https://doi.org/10.3390/biology9090257

103. Moura, R.R. et al. Braz. Arch. Biol. Technol., 2011, 54 (5). https://doi.org/10.1590/S1516-89132011000500010

104. Mozdziak, P.E. et al. Dev. Dyn., 2003, 226, 439-455.

105. Nesbit, C. E. et al. Oncogene, 1999, 18, 3004-3016.edd

106. Niebora, J. et al. Cells, 2024, 13(21):1797. doi: 10.3390/cells13211797.

107. Niewiadomska, A.M., R.J. Gifford. PLoS Biol., 2013, 11(8), e1001642. doi:10.1371/journal.pbio.1001642.

108. O'Donnell, K.A. et al. Nature, 2005, 435(7043), 839-843. doi: 10.1038/nature03677.

109. Oker - Blom, N. et al. J. Gen. Virol., 1978, 40, 623-633.

110. Park, T.S., J.Y. Han. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2012, 1271(1), 104-109. doi: 10.1111/j.1749-632.2012.06744.x.

111. Paul, S. et al. Infect. Genet. Evol., 2021, 96, 105139. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105139. McLaughlin-Drubin, M.E., K. Munger. Biochim. Biophys. Acta, 2008, 1782(3), 127-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.12.005.

112. Payne, L. N. Biology of avian Retroviruses. In: The Retroviridae. J.A. Levy, ed. Plenum Press, New York and London, 1992, Vol. 1, pp. 299-404.

113. Payne, L.N. et al. Avian Dis., 1993, 37, 438-450.

114. Payne, L.N. Poult. Sci., 1998, 77, 1204-1212.

115. Pimentel, E. Oncogenes. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida. 1986.

116. Puro, K. et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, India - Section B: Biological Sciences, 2015, 87(2). DOI:10.1007/s40011-015-0583-0

117. Rapp, J.C. et al. Transgenic Res., 2003, 12, 569-575.

118. Reddy, E. P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80, 2500-2504.

119. Rous P. J. Exp. Med., 1911, 13(4).

120. Rucci, N. et al. Anticancer Agents Med. Chem., 2008, 8, 342-349.

121. Sammak, S. et al. Biochemistry, 2019, 58(29), 3144-3154. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00296.

122. Santoro, A. et al. Cell Rep., 2019, 26(3), 624-638.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.071.

123. Schat, K.A., H.N. Erb. Avian Dis., 2014, 58(3), 345-358. doi: 10.1637/10847-041514-Review.1.

124. Schiller, J.T., D.R. Lowy. Annu. Rev. Microbiol., 2010, 64, 23–41.

125. Sheiness, D. et al. Virol., 1980, 105, 415-424.

126. Silva, A.P.D., R.A. Gallardo. Vaccines (Basel), 2020, 8(4), 637. doi: 10.3390/vaccines8040637.

127. Singh, P. Et al. J. Virol., 2003, 77, 5855-5862.

128. Spector, D.H. et al. Natl. Acad. Sci. USA, 1978, 75, 4102-4106.

129. Spiegel, J. et al. Trends in Chemistry, 2020, 2(2), 123 – 136.

130. Srutova, K. et al. Haematologica, 2018, 103(12), 2016-2025. doi: 10.3324/haematol.2018.193086.

131. Stehelin, D. et al. Nature, 1976, 260, 170-173.

132. Tang, J. et al. Nat. Commun., 2019, 10(1), 3499. doi: 10.1038/s41467-019-11447-8.

133. Tang, S. et al. Front. Genet., 2022, 13, 961611. doi: 10.3389/fgene.2022.961611.

134. Thomas, J.M. et al. PLoS ONE 2015, 10, e0122644

135. Thomas, K.B., M.R. Capecchi. Cell, 1987, 51, 503-512.

136. Thompson, E. B. Ann. Rev. Physiol., 1998, 60, 575-600.

137. Todd, R., D.T.W. Wong. Anticancer Res., 1999, 19, 4729-4746.

138. Varshney, D. et al. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2020, 21, 459–474. https://doi.org/10.1038/s41580-020-0236-x

139. Venugopal, K. et al. Avian Pathol., 2000, 29, 319-325.

140. Venugopal, K. Vet. Sci., 1999, 67, 113-119.

141. Vogt, P. K. Genetics of RNA tumor viruses, in: Genetics of Animal Viruses (H. Fraenkel-Conrat and R. R. Wagner, eds.), 1977, 341-455, Plenum Press, New York.

142. Walther, N. et al. J. Virol., 1985, 54, 576-585.

143. Wang, Y. et al. Biomed. Res. Int., 2013, 580463. doi: 10.1155/2013/580463.

144. Wanzel, M. et al. Trends Cell. Biol., 2003, 13, 146-150.

145. Watanabe, A. et al. Can. J. Vet. Res., 2008, 72(3), 291-296.

146. Watson, D. K. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80, 2146-2150.

147. Weinstein, I. B. Science, 2002, 297((5578). https://doi.org/10.1126/science.1073096.

148. Weiss, R. Experimental biology and assay of retroviruses. . In: Molecular biology of tumor viruses. RNA tumor viruses. 2nd ed. Weiss, R., N. Teich, H. Varmus, J. Coffin, eds. Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, pp. 209-260.

149. Weiss, R.A. Retrovirology, 2006, 3, 67-74.

150. White, M.K. et al. Clin. Microbiol. Rev., 2014, 27, 463–481.

151. Whitfield, J. R. et al. Front. Cell Dev. Biol., 2017, 5. https:/doi.org/10.3389/fcell.2017.00010.

152. Xu-Monette, Z.Y. et al. Clin. Cancer Res., 2016, 22(14), 3593-3605. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2296.

153. Yoshida, G.J. J. Exp. Clin. Cancer Res., 2018, 37(1), 173. doi:10.1186/s13046-018-0835-y

СИНТЕТИЧНА БИОЛОГИЯ: НОВА ЕРА В МЕДИЦИНАТА И ОНКОЛОГИЯТА

Р. АЛЕКСАНДРОВА

Според Европейския орган за безопасност на храните (European Food Safety Authority - EFSA) синтетичната биология е област от науката, която съчетава инженерство и биология с цел разработване на нови биологични системи и придаване на нови, предварително зададени характеристики на живите клетки. Заражда се в началото на 21 век. Искрата е запалена от революционната идея, че инженерните подходи - тогава чужди на клетъчната и молекулярната биология - могат да се използват както за изучаване на клетъчните системи, така и за улесняване на тяхното модифициране за полезни цели. Корените на синтетичната биология могат да бъдат проследени до забележителната публикация на Франсоа Жакоб и Жак Моно от 1961 г. (Monod, Jacob, 1961; Cameron et al., 2014). В нея те представят модела на оперона, който обяснява регулацията на генната експресия при бактериите. Този е пряк предшественик на синтетичната биология, защото поставя основите за разглеждане на биологичните системи като модулни вериги, които могат да бъдат разбрани, моделирани и евентуално проектирани. За тези си открития, двамата учени и Андрю Фийлдинг Хъксли получиха Нобелова награда за физиология или медицина през 1965 г.

Синтетичната биология излиза за пръв път „на сцената“ на науката през април 2000 г. на среща на Американското химично дружество в Сан Франциско. Представя я Ерик Кул от университета „Станфорд“. Докладът му е завладяващ, но в този момент едва ли някой от присъстващите в залата, които бурно го аплодират, си представя небивалия размах на изследванията в тази област, който ще последва. Най-вероятно и самият д-р Кул не го е очаквал. Днес към синтетичната биология са насочени инвестиции в размер на милиарди долари. И, което е още по-важно, мечтите и надеждите на учени от всички точки на планетата, които виждат в нея път за решаване на отколешни биомедицински (и не само) предизвикателства. Първите резултати вече са налице – синтетичната биология се използва за производство на широка гама от продукти, включително за употреба в медицината (mRNA ваксини и CAR-T-клетъчна терапия), устойчиви материали (например биогорива и синтетична паяжина), както и хранителни съставки (такива са хемът, включван в създаденото на растителна основа месо и високоолеиновите масла). С нейна помощ се създават химикали за нуждите на промишлеността (изобутен), торове и дори козметични продукти и парфюми. За производството на парфюми и козметика синтетичната биология предлага устойчив начин за осигуряване както на ароматни съставки, така и на функционални компоненти като колаген, биоактивни пептиди и сквалан. Инженерни микроорганизми предоставят съставки, които традиционно се извличат от растения (някои от които редки или трудни за отглеждане видове) или петрол (Voigt, 2020; Yan et al., 2023; Manina, Forlani, 2023). Синтетичната паяжина се „преде“ от генетично модифицирани микроорганизми, като образуваните от тях белтъци впоследствие се преработват във влакна. Здравината и еластичността на получената по този начин паяжина не отстъпват на тези на естествената паяжина, а в някои случаи дори ги превъзхождат. Синтетичната паяжина е подходяща за различни приложения, сред които изработване на облекло, за медицински цели и дори в аерокосмическото инженерство.

Чрез подход наречен „растително селско стопанство“ компания за хранителни продукти се опитва да добие мляко от дрожди, а не от крава. Генетично модифицирани дрожди са превърнати в своеобразни мини фабрики за производство на шестте ключови белтъка на кравето мляко. Това дава възможност производството на мляко за търговски нужди да изразходва по-малко от 1% от водата и по-малко от 5% от земята, които типичното млечно животновъдство употребява, като в същото време отделя една трета от въглеродните емисии.

Други компании прилагат синтетична биология за конструиране на микроорганизми, които преобразуват уловени въглеродни емисии или битови отпадъци в ценни продукти, като химикали, горива, биопластмаси и текстил.

Синтетичната биология се използва за производството на редица лекарства, сред които са артемизинин, паклитаксел, ванкомицин и циклоспорин. Полезна е за създаване на нови антибиотици и антитуморни агенти. Противомаларийното средство артемизинин е трудно да бъде набавяно в достатъчни количества от растението Artemisia annua. Синтетичната биология позволява то да бъде произведено в дрожди, осигурявайки по-надеждно и мащабно снабдяване. Специално конструирани микроорганизми се употребяват за извършване на ключови етапи от производството на ситаглиптин (Januvia) - инхибитор на ензима дипептидил пептидаза 4, който намалява нивата на кръвната захар и се използва в терапията на диабет тип 2 (Trosset, Carbonell, 2015; Voigt, 2020; Lea-Smith et al., 2021; Li et al., 2021; Venter et al., 2022).

иРНК ваксините срещу КОВИД-19 също са плод на синтетична биология. Съдържащият се в тях вирусен ген е разчетен и интересуващият ни участък от него (spike гликопротеинът от суперкапсида) е синтезиран. Това е една от причините, направили възможна бързата им поява.

На синтетичната биология разчитаме и за развитието на две сравнително нови области на науката – ваксиномика и адверсомика. Ваксиномиката изучава как генетичният състав на индивида влияе върху имунния му отговор към ваксините. Адверсомиката цели да разкрие генетичните и молекулните механизми, стоящи зад страничните ефекти на ваксините. Целта е да се предвиди индивидуалният отговор към ваксината и да бъдат проектирани по-ефективни персонализирани ваксини, предназначени за специфични групи хора (Whitaker et al., 2015; Omersel, Karas Kuželički; 2020; Laganà et al., 2024). Работи се върху създаването на ДНК роботи и малки компютри с помощта на ДНК. ДНК роботите са наноразмерни устройства, изградени от ДНК молекули, предназначени да изпълняват специфични задачи на молекулно ниво. Те може да бъдат програмирани да се придвижват, да разпознават и разпределят молекули, да транспортират товари и да взаимодействат с клетки. ДНК компютрите използват ДНК молекули и молекулярнобиологични техники вместо традиционната, базирана на силиций електорника. Възползват се от способността на ДНК да съхранява огромни количества данни, както и възможността за едновременна обработка на информация чрез молекулни взаимодействия. Привлекателни за учените са ниската консумация на енергия, високата чувствителност и „отзивчивост“ на тези системи (Sun, 2017; Xie et al., 2025a).

Синтетична биология и имунотерапия на туморите

Значението на синтетичната биология за имунотерапията на раковите заболявания се крие в нейния потенциал да преодолее недостатъците на традиционните лечебни подходи в онкологията, като химиотерапия и лъчетерапия, които често са съпроводени от тежки странични ефекти и имат ограничена ефективност.

Познати са различни инструменти и техники, използвани в синтетичната биология за разработване на иновативни противотуморни имунотерапии. Сред тях са:

Генно инженерство: Генното редактиране CRISPR/Cas9 помага за модифициране на клетки на имунната система или ракови клетки за усъвършенстване на противотуморния имунен отговор. Раковите клетки може да бъдат променени така, че да станат по –добре видими за имунната система и по-податливи на атака от нейна страна, като експресират тумор-специфични антигени или цитокини (Xu et al., 2022).

Синтетични генни вериги: Синтетичните генни вериги са проектирани биологични системи, които използват ДНК, РНК и протеини, за да изпълняват логически функции в клетката, подобно на електронните вериги. Те са конструирани така, че да „усещат“ входни данни, да обработват тази информация и да произвеждат специфичен отговор (изход), изразяващ се например в контролиране на генната експресия. Тези вериги могат да програмират нови поведения на клетките, като осигуряват прецизен контрол в реално време върху техните функции. Подходящи са за различни приложения в медицината и селското стопанство (Sedlmayer et al., 2018; Carneiro et al., 2024). При имунотерапията на раковите заболявания на тях разчитаме за упражняване на контрол върху изявата на специфични гени или белтъци в клетките на имунната система или ракови клетки.

Биологично моделиране: Използване на математически и изчислителни модели за симулиране и прогнозиране на поведението на сложни биологични системи, какъвто е и насоченият срещу туморите имунен отговор.

Потенциалът на синтетичната биология за развитие на имунотерапията на раковите заболявания е огромен. Чрез прецизни модификации на клетките на имунната система и раковите клетки, тя е в състояние да подобри успеваемостта и биологичната поносимост на лечебните подходи и може да се използва за:

- Усъвършенстване на специфичността и ефективността на CAR-T клетките;
- Разработване на терапевтични ваксини, които могат да стимулират силен противотуморен имунен отговор;
- Проектиране на онколитични вируси, които селективно се насочват към раковите клетки и ги убиват.

Използване на синтетична биология за подобряване на CAR-T клетъчната терапия

CAR-T клетъчната терапия е показала значителен потенциал при лечението на злокачествени заболявания на В-клетките - левкемии и лимфоми. Нейната ефикасност при лечение на солидни тумори обаче е ограничена от няколко фактора, включително хетерогенността на туморните антигени и имуносупресивната туморна микросреда.

Синтетичната биология се използва за подобряване на CAR-T клетъчната терапия, като целта е да бъдат проектирани Т-клетки, които могат да разпознават множество туморни антигени, да преодоляват имуносупресията и да персистират в туморната микросреда (Lee, Wong, 2020; Zhu et al., 2024). Allen и неговите сътрудници са допълнили инженерните Т-клетки с втори синтетичен рецептор, който може да разпознае туморен антиген и да накара Т-лимфоцитите да секретират цитокина интерлевкин-2 (IL-2). Последният насърчава локалната пролиферация на Т-клетки въпреки имуносупресивните ефекти на тумора. Подходът е демонстрирал обещаващи резултати при лечение на солидни тумори в миши модели (Allen et al., 2022).

Синтетична биология и туморни ваксини

Независимо от дългогодишните усилия на учените, към момента броят на одобрените от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) противотуморни ваксини е крайно ограничен. Списъкът се изчерва с ваксините срещу хепатит В вируса и човешкия папиломен вирус (за предотвратяване на развитието на пре-

дизвикани от тези вируси ракови заболявания), БЦЖ ваксината (която намира приложение в лечението на ранен стадий на рак на пикочния мехур), автоложна клетъчна ваксина за определени форми рак на простатата (Sipuleucel-T, за терапия на асимптоматичен или минимално симптоматичен метастатичен кастрационно-резистентен рак на простатата) и онколитичен херпесен вирус (T-VEC, за неоперабилен метастатичен меланом). Сред основните ограничения пред терапевтичните противотуморни ваксини са неефективното им доставяне in vivo, поради което не могат успешно да достигнат желаните мишени, както и предизвиканата от туморите имуносупресия (Hammerstrom et al., 2011; Cardillo et al 2021; Hossain et al., 2022).

Синтетичната биология отваря вратата към създаването на персонализирани ваксини (съобразени със специфичната туморна ДНК на пациента), подобрява имунния отговор и методите за доставяне. Тази област позволява разработването на интелигентни биологични системи за доставяне, включително генетично модифицирани бактерии и онколитични вируси, които избирателно се насочват към тумора, минимизирайки увреждането на здравите тъкани. Във ваксините може да бъдат включени синтетични генни вериги, които правят възможно откриване на вътреклетъчни туморни сигнатури и/или регулирано освобождаване на терапевтични компоненти, увеличавайки по този начин контрола и специфичността (Zhu et al., 2024; Singer et al., 2025).

Предизвикателства и ограничения пред синтетичната биология в лечението на раковите заболявания

Въпреки значителния напредък, постигнат при основаната на синтетична биология имунотерапия на ракови заболявания, тя продължава да е изправена пред някои предизвикателства и ограничения. Сред тях са комплексната и хетерогенна природа на туморите, както и имуносупресивната туморна микросреда.

Синтетичната биология предлага възможности за преодоляването им. Сред тях са:

Прецизна медицина: разработване на подходи, към специфични популации от ракови клетки въз основа на техни молекулни характеристики (например гени).

Комбинирани терапии: синтетичната биология улеснява планирането и провеждането на комбинирани схеми на лечение, които могат да атакуват множество различни „лица“ на биологията и поведението на туморите.

Персонализиране на имунотерапията: Синтетичната биология позволява персонализиране на имунотерапията въз основа на широк спектър от индивидуални характеристики / фактори на пациента, включително генетика, околна среда и начин на живот (McAlister et al., 2017).

Синтетичната биология разкрива възможности за насочена атака към туморите, без при това да се засягат здравите тъкани. Пример за това е системата RASER, чието наименование е съкратено от Rewiring of Aberrant Signaling to Effector Release („Пренасочване на аберантна сигнализация към освобождаване на ефектор“).

Известно е, че в туморните клетки рецепторните протеини често са мутирали или свръхекспресирани, в резултат на което те са „винаги включени“, осигурявайки на клетката постоянни, неоправдани сигнали за пролиферация. Интерес представляват рецепторите EGFR и HER2 – членове на семейството рецептори ErbB, които често стимулират растежа на злокачествени новообразувания на мозъка, белия дроб и гърдата. Мишена на моноклоналното антитяло Herceptin е рецепторът HER2 при карциноми на гърдата, който го свръхекспресират. Антитуморното действие на лекарства като Herceptin се дължи на блокиране на каскадата от сигнали, задействани от активирането на рецептора. За съжаление обаче тези лекарствени продукти не могат разграничат раковите клетки, в които сигналният път е винаги активиран, от здравите клетки, които си вършат обичайната работа.

За да отговорят на това предизвикателство, Chung и неговите сътрудници от Медицинския факултет на Университета в Станфорд са конструирали синтетичен протеин, състоящ се от два естествени белтъка, слети заедно – единият се свързва с активни ErbB рецептори, а другият разцепва специфична аминокиселинна последователност. След това са добавили втори протеин, който взаимодейства с вътрешната повърхност на клетъчната мембрана и съдържа персонализирана „товарна“ последователност, която може да извършва специфични действия в клетката. Когато първият протеин се свърже с активен ErbB рецептор, той разрязва втория протеин и освобождава товара във вътрешността на клетката.

Когато рецепторният протеин е винаги включен, както е в раковите клетки, освободеният „товарен“ протеин се натрупва с течение на времето. В крайна сметка се събира достатъчно количество, за да окаже влияние върху клетката. По този начин системата RASER произвежда ефект само в раковите клетки – специфичният за тях растежен сигнал задейства отговор под формата на програмирана клетъчна смърт (Chung et al., 2019).

Синтетични бактерии в онкологията

Забелязването на връзка между човешката микробиота и раковите заболявания датира отпреди 4000 години, когато е наблюдавано, че локална инфекция води до ерадикация на тумора при някои индивиди (Kwon et al., 2024).

В средата на XIX век учените правят удивителното откритие за присъствие на множество микроорганизми в туморните тъкани. През 1885 г. Дойен (Doyen) и колегите му изолират бактерии от различни тумори и ги наричат Micrococcus neoformans.

През 1891 г. д-р Уилям Б. Коли (William B. Coley) инжектира убити чрез топлина бактерии (Streptococcus pyogenes и Serratia marcescens) в пациенти с напреднали, неоперабилни форми на ракови заболявания. Прави го, защото смята, че този подход ще предизвика свиване на злокачествения тумор. Някои от пациентите навлизат в ремисия и това е един от първите примери за имунотерапия в онкологията. През следващите четиридесет години, като ръководител на Отдела за костни тумори в болница „Мемориал" в Ню Йорк, д-р Коли инжектира бактерии или бактериални продукти на повече от 1000 пациенти с тумори. Стратегията води до над 10-годишна преживяемост без заболяване при около 30% от случаите. Успехът привлича широко внимание в медицинската общност и използваните бактериални продукти стават известни като „токсините на Коли". Той и други лекари, които ги използват, съобщават за положителни резултати, особено при саркоми на костите и меките тъкани. Въпреки това, токсините на Коли са подложени на сериозна критика, тъй като много от колегите му се отнасят с недоверие към тях. Тази критика, заедно с последвалото развитие на лъчетерапията и химиотерапията на онкологичните заболявания, води до постепенното излизане от употреба на токсините на Коли. Съвременната наука обаче показва, че принципите на д-р Коли са правилни и той заслужава титлата „баща на имунотерапията" (McCarthy, 2006; Cao et al., 2024; Pan et al., 2025).

Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) е одобрила използването на няколко живи бактерии за лечение на заболявания през последния век, полагайки основите на приложението им в медицината. Пример за това е одобрението през 2023 г. на Vowst (SER-109), първият продукт от фекална микробиота за перорална употреба, който се използва за предотвратяване на рецидивираща инфекция с Clostridioides difficile. Друг пример е одобрението на Mycobacterium bovis (BCG ваксина) за лечение на неинвазивен рак на пикочния мехур.

Геномната революция стимулира бързия напредък в синтетичната и системната биология, откривайки нови възможности за използване на живи биотерапевтични продукти за лечение, смекчаване или предотвратяване на заболявания при хората. Сред тях терапиите с участието на бактерии са особено обещаващи поради способността им да колонизират различни тъкани в човешкия организъм, да модулират имунната система и да секретират или доставят биологични продукти (Frutos-Grilo al., 2024; Pan et al., 2025).

Бактерии с потенциално терапевтично приложение в онкологията

Няколко рода факултативни и облигатни анаеробни бактерии, като Clostridium, Bifidobacterium, Listeria, Salmonella, Escherichia, Proteus и Lactobacillus, са били обстойно проучени за тази цел. Изборът на специалистите не е случаен, тъй като тези бактерии, са естествено привлечени от суровите условия в туморната микросреда, характеризираща се с ниско съдържание на кислород и хранителни вещества. Тази вродена способност им позволява преференциално да се натрупват и размножават в туморите и да потискат растежа им. Някои от тези бактериални видове са били модифицирани (проектирани) да доставят полезни товари в туморите и да подобрят тяхната безопасност и ефективността на насочването им. Всички тези бактерии имат свои уникални свойства, влияещи върху потенциалната им употреба в клиничната онкология, включително върху способността им за колонизация на туморите и склонността им да „нахлуват" в тъканите, взаимодействието с имунната система и лекотата, с която се осъществяват генетичните манипулации при тях (Chien et al., 2017; Nguyen et al., 2023).

Двете най-широко използвани бактерии са S. typhimurium и E. coli. Като Грам-отрицателни бактерии, те съдържат липополизахарид (LPS) в клетъчната стена, който може да е отговорен за стимулирането на имунната система. Представителите на Salmonella привличат Т лимфоцити, което спомага за унищожаването на туморните клетки. Патогенните щамове като S. typhimurium обаче, трябва да бъдат атенюирани за безопасна клинична употреба (такава е например мутацията в кодиращия LPS ген в щама VNP20009). Тези промени може да намалят тяхната клинична ефективност (Clairmont et al., 2002; Vendrell et al., 2016; Chien et al., 2017).

Създадени са атенюирани щамове на Salmonella, в които са „изтрити" ключови гени отговорни за вирулентността им. Сред тях е S. typhimurium с дефектен синтез на гуанозин 5›-дифосфат-3›-дифосфат (щам ΔppGpp). Тези бактерии успешно се локализират в тумора и достигат над 1 × 1010 колони-образуващи единици (CFU)/g в туморната тъкан 3 дни след интравенозно инжектиране. В допълнение, съотношението на бактериалното съдържание в тумора спрямо нормална тъкан надхвърля 10 000:1 (Nguyen et al., 2023).

За разлика от S. typhimurium, E. coli има непатогенни варианти, които се срещат естествено в човешките черва (коменсални щамове, някои от които са пробиотици). Възможността за използване на тези щамове без допълнително атенюиране и статутът им на клинично одобрени пробиотици ги прави привлекателни кандидати за използване в терапевтични подходи (Katouli, 2010; Kocijancic et al. 2016; Chien et al., 2017).

Взаимодействия между бактерии и тумори

Проучванията в областта на туморната биология отдавна са установили присъствието на бактерии в злокачествените новообразувания. Техният произход все още не е напълно уточнен. Понастоящем са предложени три потенциални източника на тумор-асоциирани бактерии: бактерии, които преминат през мукозната бариера и достигнат до тумора; бактерии, които идват от съседни нормални тъкани; бактерии, които се разпространяват до мястото на тумора чрез кръвния поток (Pan et al., 2025).

Бактериите играят сложна „двойствена" роля в ту-

морната прогресия, както чрез насърчаване, така и чрез потискане на туморния растеж. Те са в състояние директно да причинят увреждане на ДНК молекулите на гостоприемника; да стимулират провъзпалителни реакции, които активират свързани с канцерогенезата сигнални пътища; да метаболизират противораковите лекарства или да предизвикат имуносупресия. Неблагоприятните им въздействия несъмнено намаляват ефективността на лечението на раковите заболявания, представлявайки значителни пречки за възстановяването на пациентите. От друга страна, тумор-асоциираните микроорганизми могат да потиснат пролиферацията на раковите клетки. Изследванията показват, че количеството и съставът на микробните общности в туморите могат значително да повлияят на туморната микросреда (tumor microenvironment - TME), като въздействат на цитокиновите профили и активността на локалните клетки на имунната система и в крайна сметка подобряват преживяемостта на пациентите с онкологични заболявания. Проучванията върху чревния микробиом разкриха друг аспект на тумор-асоциираните микробни общности, които могат да насърчат противотуморния имунитет чрез синтезиране на специфични съединения (Jiang et al., 2023; Kwon et al., 2024; Pan et al., 2025).

Насочване на бактериите към туморните тъкани

За разлика от традиционните лекарства, които се натрупват пасивно в тялото чрез дифузия живите бактерии имат редица предимства. Те могат активно да проникнат в туморните тъкани вместо просто да се натрупват близо до кръвоносните съдове. Бактериите разполагат с различни механизми за насочване и проникване в туморите, използвайки уникални свойства като присъщата им подвижност, хемотаксис и способността да предизвикват възпалителни реакции и да избягват имунната система. Един от начините, по които бактериите могат естествено да се локализират в туморите, е чрез навлизане през обширната туморна васкулатура. Веднъж попаднали в тях, те могат да колонизират некротичната сърцевина, имунно привилегирована среда, която ги предпазва от атаката на макрофаги и неутрофили. В туморната микросреда бактериите могат да стимулират противотуморен имунитет чрез увеличаване на имунния надзор и намаляване на имуносупресията (Chien et al., 2017; Zhou et al., 2018; Kang et al., 2021; Nguyen et al., 2023; Pan et al., 2025).

Този естествен процес на колонизация може да бъде допълнен и подпомогнат чрез добавяне на механизми за селективно насочване към прицелната туморна тъкан. Един от методите за това е конструирането на бактерии, които експресират върху повърхността си туморни хоминг протеини или пептиди. Сред използваните прицелни мотиви са: афитела (affibodies) - генно инженерни протеини, които с висок афинитет се свързват със специфични молекули-мишени, каквито са някои свръхекспресирани в раковите клетки рецептори (например HER2); синтетични адхезионни молекули, които имитират имуноглобулинови фрагменти и разпознават антигенни рецептори; тумор-таргетиращи пептиди, като RGD (аргинин-глицин-аспарагинова киселина) - къси аминокиселинни последователности, които се свързват със специфични рецептори, свръхекспресирани върху раковите клетки и техните кръвоносни съдове (например интегринови рецептори като αvβ3) (Chien et al., 2017).

Друг подход за подобряване на туморната локализация е използването на външни сигнали за насочване на бактериите към мястото на тумора. Създадени са магнитотактични бактерии (МТБ), които носят заредени с лекарства нанолипозоми. В миши експериментални модели те са били насочени чрез прилагане на магнитно поле към тумора. Магнитотактичните бактерии са водни микроорганизми, които са способни да биоминерализират магнитни наночастици, затворени в мембрана, наречени магнитозоми. Вътре в магнитотактичните бактерии, магнитозомите са подредени във верига, която позволява на МТБ да се подравняват и навигират по магнитното поле на Земята. Магнитотактичните бактерии се разглеждат като нанобиоти, които могат да бъдат насочвани и манипулирани от външно магнитно поле и са естествено привлечени към хипоксични области, каквито присъстват в туморите, като същевременно запазват терапевтичния и образния капацитет на изолираните магнитозоми (Chien et al., 2017; Fdez-Gubieda et al., 2020).

Насочените към тумора бактерии играят множество роли в терапията на раковите заболявания: те могат директно да атакуват и убиват раковите клетки и ефективно да задействат както вродени, така и адаптивни имунни отговори, борейки се с туморите на няколко фронта. Освен това, генномодифицираните бактерии могат да служат като идеални носители за доставяне на широк спектър от терапевтични полезни товари, осигурявайки силна подкрепа за комбинирани терапии (Nguyen et al., 2023; Pan et al., 2025; Chang et al., 2025).

Стратегии за бактериално инженерство

Бактериите притежават предимства, които ги правят изключително привлекателни от гледна точка на биомедицинското инженерство за нуждите на клиничната онкология. Сред тях са бърза пролиферация, генетична стабилност, възможности за генетично манипулиране и прецизно насочване към тумора. За тяхното усъвършенстване се използват различни физикохимични и генноинженерни методи, които помагат включително за смекчаване на токсичните им странични ефекти (Pan et al., 2025).

- **Физикохимични техники за модификация на бактериите**

Химични модификации:

Ключова роля за химичната модификация на бактериите играе тяхната повърхност, а прилаганите методи за химично инженерство включват ковалентна конюгация (създаване на ковалентни връзки между

специфични области върху бактериалната повърхност и химични вещества); биоортогонална конюгация (химичен процес, който ковалентно свързва две молекули, поне едната от които е биомолекула, вътре в жива система, без да се нарушава протичането на нормалните биологични процеси); in situ полимеризация и хелатиране на метални йони (Scinto et al., 2021; Pan et al., 2025).

Физически модификации

Целта на физическите модификации е да бъдат създадени бактерии и компоненти, получени от тях, като системи за доставяне на лекарства. Бактериалната клетъчна стена има отрицателен заряд, който се дължи на наличието на негативно заредени анионни функционални групи в пептидогликана, тейхоевите киселини и тейхуроновите киселини на грам-положителните бактерии, както и на пептидогликана, фосфолипидите и липополизахаридите при грам-отрицателните бактерии. Това прави възможно включването на положително заредени товари чрез електростатични взаимодействия (Garde et al., 2021; Al-Ghouti et al., 2023; Pan et al., 2025).

- **Подходи на синтетичната биология**

Сред различните бактериални видове изследванията са фокусирани предимно върху факултативни и облигатни анаеробни бактерии (като Clostridium, Bifidobacterium, Listeria, Salmonella, Escherichia, Proteus и Lactobacillus). Причина за това предпочитание е уникалната микросреда на туморите, особено наличието на области с ниско съдържание на кислород, които тези бактерии може да колонизират (Fan et al., 2022; Pan et al., 2025).

За да подобрят допълнително ефективността и безопасността на насочването на бактериите към туморите за терапевтични цели, учените прилагат различни генетични модификации. Патогенните бактериални щамове могат да бъдат превърнати в относително безопасни чрез заличаване на ключови гени за вирулентност (Pan et al., 2025). Например, най-известният атенюиран щам на Salmonella typhimurium - VNP20009, е отслабен повече от 10 000 пъти в сравнение с дивия тип и натрупването му в тумора спрямо черния дроб е в съотношение > 1000:1. Освен това той проявява силно изразен потискащ ефект върху растежа на първичния тумор и метастазите в миши модели (Clairmont et al., 2000; Luo et al., 2001; Duong et al., 2019).

Конструирането на мутантни щамове с хранителен дефицит и отслабена вирулентност е друг ефективен подход за натрупване на бактериите в туморните тъкани. Тези бактерии имат уникални характеристики – за своето оцеляване те разчитат на специфични хранителни вещества, които не могат сами да си синтезират (Duong et al., 2019).

Щамът A1-R Salmonella е ауксотрофен за левцин и аргинин, което означава, че се нуждае от тези аминокиселини, за да оцелее. По тази причина той може да расте само там, където те са в изобилие, което се случва в микросредата на туморите, но не и в нормалните тъкани. Установено е, че A1-R Salmonella избирателно колонизира туморите, проявява противотуморни ефекти и увеличава чувствителността на раковите клетки към химиотерапия (Zhao et al., 2005; Hayashi et al., 2009; Nagakura et al., 2009; Hoffman, 2011). Някои свързани с вирулентността на бактериите фактори може да са отговорни и за присъщата им противотуморна активност. Ето защо атенюацията трябва да бъде постигната без премахване на антитуморното действие (Duong et al., 2019; Pan et al., 2025).

Една от основните цели е превръщането на бактериите в ефикасни носители на противоракови лекарства. За да бъде постигната, бактериите могат да бъдат генетично модифицирани, за да доставят разнообразни персонализирани терапевтични полезни товари, включително ензими, конвертиращи пролекарства; цитотоксични агенти; имуномодулатори; цитокини, малки интерфериращи РНК молекули (siRNA) и нанотела (Pan et al., 2025).

Приложения на генноинженерни бактерии в терапията на раковите заболявания

- **Терапия с живи бактерии, насочена към туморните клетки чрез метаболитна модулация**

Раковите клетки получават хранителните вещества, необходими за тяхната пролиферация, чрез различни метаболитни пътища. Аномалиите в тези метаболитни пътища обикновено водят до анормално натрупване на метаболити. Например, натрупването на млечна киселина в туморната тъкан стимулира развитието на имуносупресивна микросреда. Интерес представляват фотосинтетични бактерии с висок метаболизъм на лактат за препрограмиране на туморната микросреда и повишаване на ефективността на туморната имунотерапия. Създаден е инженерен пробиотичен щам Escherichia coli Nissle 1917, който се насочва към туморите и ги колонизира, като същевременно непрекъснато превръща амоняка (метаболитен страничен продукт, който се натрупва в туморите) в L-аргинин. Присъствието на тези бактерии в туморите увеличава нивата на L-аргинин и повишава броя на тумор-инфилтриращите Т-клетки, освен това проявява синергични ефекти с PD-L1 блокиращи антитела (Canale et al., 2021; Pan et al., 2025).

- **Терапия с инженерни бактерии, насочени към туморите чрез синергични подходи**

Традиционните платформи за доставяне на нанолекарства се сблъскват с ограничения като ниски нива на натоварване с лекарства, лошо насочване към тумора и слаби противотуморни ефекти. Създаването на модифицирани бактерии с повишена способност за насочване към туморите и последваща колонизация предоставя възможности за преодоляване на някои от тези предизвикателства. Проектираните бактерии, модифицирани с физикохимични и генетични методи, могат да изпълняват множество терапевтични функ-

ции, в това число да осигурят синергичен ефект при комбинирането на имунотерапията с образно-насочвана фотодинамична терапия (ФДТ), фототермална терапия (ФТТ), химиотерапия и лъчетерапия в мултимодална терапия на раковите заболявания (Wang et al., 2022; Pan et al., 2022, 2025).

Преди прилагането на терапевтични бактерии трябва да се извърши изследване на тумора, включително чрез методите на образната диагностика, за да се оценят неговите характеристики, свързани с бактериалната колонизация; да се персонализират инженерните бактерии и да се определи терапевтичната доза (Pan et al., 2025).

Терапевтични подходи с участието на генетично модифицирани бактерии

Генетично модифицираните бактерии са своеобразни „живи лекарства", които могат да произведат антитуморни агенти in situ, да засилят противораковите имунни отговори чрез активиране на клетки на имунната система и доставяне на антигени, и да служат като носители за доставяне на различни полезни товари, включително цитотоксични агенти, имуномодулатори, онколитични вируси и генетичен материал (като siRNA) (Wei et al., 2022; Nguyen et al., 2023; Zhou et al., 2024; Zhang et al., 2024; Xie et al., 2025b; Singer et al., 2025).

Доставка на полезен товар:

Модифицираните бактерии могат да бъдат конструирани така, че да произвеждат и секретират мощни терапевтични агенти, като цитотоксични протеини, имуномодулиращи молекули или ензими, които активират пролекарства директно в тумора. Те могат да доставят генетичен материал, като малки интерферириращи РНК молекули (siRNA), за да заглушат гени, насърчаващи туморогенезата, или дори ДНК касети, които инструктират клетките на гостоприемника да произвеждат активни терапевтични протеини. Включването на нанолекарства позволява комбиниране на прецизността на бактериалното доставяне с уникалните оптични, магнитни и каталитични свойства на наночастиците.

Повлияване на имунната система:

Бактериите могат да бъдат модифицирани така, че да представят неоантигени, специфични за тумора на пациента, като „обучават" имунната система да идентифицира и елиминира туморните клетки, експресиращи тези протеини.

Препрограмиране на туморната микросреда:

Освен че убиват раковите клетки, генномодифицираните бактерии могат да взаимодействат с други клетки в TME, включително клетки на имунната система и стромални клетки, за да създадат по-благоприятна среда за противотуморен имунен отговор и ефективност на лечението.

Бактериални токсини

Естествените бактериални токсини са разпознати като потенциални агенти за лечение на солидни тумори. Цитолеталните раздуващи токсини (cytolethal distending toxins) на Salmonella typhi и инхибиращият цикъла фактор (Cycle inhibiting factors Cif) от ентерохеморагична E. coli могат да потиснат растежа на раковите клетки чрез блокиране на митозата. Ентеротоксинът на Clostridium perfringens (CPE) се свързва с клаудин-3 върху повърхността на туморните клетки, образувайки мултипротеинов мембранен поров комплекс, предизвиквайки промяна в осмотичното равновесие в клетката и лизирането й. За да се подобри способността на бактериалните токсини да разпознават раковите клетки, те може да бъдат „препрограмирани", например чрез конюгиране с лиганди, които селективно се свързват с рецептор върху прицелните клетки. За тази цел екзотоксин А (PE) на P. aeruginosa е слят с анти-CD25, за да се образува нов рекомбинантен токсин.

Бактериалните спори също се разглеждат като потенциални противоракови средства, тъй като те могат специфично да покълнат в некротични/хипоксични тъкани, каквито са солидните тумори. Спорите на Clostridium histolyticum са показали онколитични свойства и способност да предизвикат регресия на тумори при мишки.

Оригиналните бактериални спори обаче може да не елиминират раковите клетки и биха изисквали генетични модификации или комбинирана употреба с други противоракови стратегии, като лъчетерапия и химиотерапия.

Експресията на екзогенни цитотоксични протеини може да задейства имунния отговор на гостоприемника, което повдига опасения във връзка с безопасността.

В същото време селективната експресия на цитокини може да подтикне клетките на имунната система да изчистват туморните клетки чрез множество механизми с по-малко странични ефекти. Специално внимание заслужават IL-2 и IL-18 – те са най-важните компоненти на свързаното с канцерогенезата възпаление и участват в мрежата за имунна регулация. Тези цитокини активират противотуморната цитотоксичност на Т-клетките и NK клетките. Конструирани са бактерии Salmonella, които произвеждат IL-2 и IL-18 и потискат туморния растеж в предклинични експерименти (Veshnyakova et al., 2010; Guerra et al., 2011; Taieb et al., 2011; Zhao et al., 2023).

Примери за основани на бактерии противотуморни имунотерапевтични подходи са представени в Табл. 1.

Клинични изпитвания

Докато терапията с Bacillus Calmette-Guerin (BCG), отслабената форма на Mycobacterium bovis, е приета за употреба при рак на пикочния мехур, все още няма

генноинженерни бактерии одобрени за клинично приложение в онкологията. Проучванията продължават и някои кандидати вече са в клинични изпитвания.

Към 2023 г. на страницата на Националния институт по здравеопазване в САЩ (clinicaltrials.gov) са изброени над 50 завършени клинични изпитвания на живи бактерии, включително представители на Salmonella (n = 13), Listeria (n = 32), Clostridium (n = 4), Bifidobacterium (n = 2) и Yersinia (n = 1), за лечение на различни злокачествени заболявания (Nguyen et al., 2023). Информация за някои от тях е представена в Табл. 2.

Разработването на лечебни подходи с участието на живи бактерии е сериозно предизвикателство както за изследователите, така и за регулаторните органи. Бактериите може да не следват конвенционалната фармакокинетика и да показват различна зависимост „доза-отговор" от познатите ни лекарства. Рискът от възникване на патогенна инфекция също не бива да бъде пренебрегван. Въпреки че живите бактерии използвани за такива цели имат ниски нива на вирулентност и може да бъдат овладени с помощта на антибиотици, ако е необходимо, те все още представляват потенциална опасност за имунокомпрометирани пациенти, както и за пациенти с абсцеси, изкуствени стави/сърдечни клапи или анамнеза за наскоро проведена лъчетерапия. Важно е да бъдат изключени бактериални щамове, носещи гени за антибиотична устойчивост, за да се избегне рискът от хоризонтален трансфер на гени (Chien et al., 2017; Zhou et al., 2018; Nguyen et al., 2023).

Таблица 1. Примерни подходи за имунотерапия на онкологични заболявания основана на бактерии (Nguyen et al., 2023)

Бактериален щам	Промотор	Индуктор	Терапевтичен полезен товар	Приложение
S. typhimurium ΔppGpp	P_{BAD}	L-arabinose	Порообразуващ цитолизин A (ClyA)	Убива раковите клетки, което може да засили противотуморния имунен отговор
			Флагелин B (FlaB)	Засилена поляризацията на макрофагите M2-към-M1
S. typhimurium ΔppGpp	P_{Tet}	Доксициклин	ClyA и Renilla луцифераза 8 (Rluc8)	Тераностика
E. coli Nissle 1917	P_{Dawn}	Светлина	Лиганд, индуциращ апоптоза (TRAIL)	Предизвикване на смъртта на туморни клетки, водещо до активиране на противотуморен имунитет
E. coli Nissle 1917	P_{BV220}	Температура (топлина)	Тумор некротичен фактор-α	Активиране на антитуморен имунен отговор
E. coli Nissle 1917	P_{LacI}	Фокусиран ултразвук	Нанотела блокиращи PD-L1 и CTLA-4	Усилване на антитуморния Т-клетъчен имунитет
E. coli Nissle MG1655	Киселинно-чувствителен промотор	Киселина	ClyA	Гибел на ракови клетки, което може да засили антитуморния имунен отговор
E. coli Nissle 1917	Кворум-сензор Plux	Ацил-хомосерин лактон (AHL)	CD47 нанотела (CD47nb)	Повишена стимулация на тумор-инфилтриращите Т-клетки, насочени към първични и метастатични тумори в животински модели
			Нанотела блокиращи PD-L1 и CTLA-4	Активиране на противотуморния Т-клетъчен имунитет
E. coli	Два AND-gate промотори	AHL and IPTG	Луминесценция	Динамични промени в генната експресия

E. coli Nissle 1917	Геномно редактиране -P_{arg}	NH4Cl	L-аргинин	Усилена антитуморна активност на Т клетки

Таблица 2. Клинични проучвания на основани на бактерии противотуморни терапии (Pan et al., 2025)

Бактериален щам	Състояние	Фаза на изпитване	Статус на набиране на участници	NCT номер
Живи чревни бактерии	Всички солидни тумори	Фаза II/Фаза III	Активни, без набиране на участници	NCT03686202
Живи BCG бактерии	Немускулно инвазивен рак на пикочния мехур	Фаза III	Набиране на участници	NCT06241755
Спори на Clostridium novyi-NT	Солидни тумори	Фаза II	Преключил	NCT01924689
VNP20009	Злокачествени тумори	Фаза I	Приключил	NCT00004988
Спори на Clostridium novyi-NT	Тумори	Фаза I	Прекратен	NCT00358397
Clostridium novyi-NT	Злокачествени тумори	Фаза I	Активен, не набира участници	NCT03435952
BacTRL-IL-12	Солидни тумори	Фаза I	Прекратен	NCT04025307
LBP (Live bacteria product)	Недребноклетъчен рак на белия дроб / меланом/ бъбречно-клетъчен карцином	Фаза I	Активен, не набира участници	NCT05354102
MRx0518	Рак на панкреаса	Фаза I	Прекратен	NCT04193904

Синтетичен човешки геном

Опитите за синтез на ДНК не са от вчера

Те започват през 60те години на XX век. Първият успех в това отношение е свързан с името на Хар Гобинд Корана – Нобелов лауреат за физиология или медицина за 1968 г. заедно с Робърт Холи и Маршал Ниренбърг за тяхната работа по разшифроването на генетичния код и ролята му в синтезирането на протеини. Корана и сътрудниците му успяват да синтезират гена, кодиращ транспортната РНК за аминокиселината аланин в дрожди и да докажат, че продуктът е функционално активен в живи клетки. Макар генът да е изграден от едва 77 нуклеотида, синтезирането му отнема повече от пет години и е завършено през 1969-1970 г.

Първият докладван синтезиран човешки ген е този за хормона соматостатин – събитие, на което списание „Science“ дава гласност през 1977 г. (Itakura, 1977). Година по-късно идва новината за синтезиране на гена, кодиращ А веригата на човешкия инсулин.

Пример за синтетична биология са т.нар. праймери - кратки (най-често 15-30 нуклеотида) последователности от нуклеотиди, необходими за провеждането на полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR) и отговорни за нейната висока специфичност. Днес няма как да си представим медицинската диагностика, криминалистиката и научните изследвания без нея.

Първият синтетичен вирус, полиовирусът, е произведен от Wimmer и сътр. (Cello et al., 2002). Статията беше публикувана през 2002 г. в списание “Science” и ни накара да осъзнаем факта, че сме навлезли в ерата на т.нар. „обратна генетика“. Обратната генетика е метод, при който определен ген се манипулира, за да се проследят настъпващите промени във фенотипната му изява. Наречена е така, защото е в контраст с „правата генетика“, при която се започва с наблюдение на фенотипа и се правят опити за идентифициране на отговорния за него ген (Chen et al., 2022).

Три години по-късно на страниците на същото списание беше съобщено, че вирусът, отговорен за пандемията от „испанския“ грип през 1918 г. (грип A H1N1), е реконструиран и успешно възстановен в култивирани в лабораторни условия клетки. Постигнато е след изолиране на вируса от консервирани проби - предимно белодробна тъкан, от хора, починали от грип по време на пандемията (Tumpey et al., 2005; Taubenberger et al., 2012). Проведените проучвани предоставиха ценна

информация за поведението на вируса и болестотворния му потенциал, помагайки ни да разберем причините за опустошителната му сила и най-важното - как бихме могли да предотвратим бъдещи огнища. След приключване на изследванията реконструираният грипен вирус от 1918 г. е бил унищожен от съображения за сигурност.

През 2018 г. с помощта на синтетична биология беше осъществен първият пълен синтез на поксвирус (при конете) (Noyce et al, 2018; Thiel, 2018).

През 2010 г. изследователи от института „Дж. Крейг Вентър“ успешно създадоха синтетична бактериална клетка (Mycoplasma mycoides, JCVI-syn1.0), чрез изграждане на целия ѝ геном и последващото му въвеждане в клетка-реципиент. Това е първият път, когато е конструирана самовъзпроизвеждаща се синтетична клетка и отбеляза важен етап в синтетичната биология. Геномът на M. mycoides е с дължина 1.08 мегабази нуклеотидни (базови) двойки (Sleator, 2010).

До 2019 г. учени от Кеймбридж синтезираха целия геном на бактерията Escherichia coli, който е с размер приблизително 4 милиона базови двойки (4 мегабази). Той използва само 61 кодона вместо обичайните 64 при естествено срещащия се геном на E. coli. Постижението е значимо, защото е първият случай, когато е създаден жив организъм с напълно преработен и синтезиран геном с такъв размер (Fredens et al., 2019).

2023 г. отбеляза нов рекорд – създаване на дрожди (Saccharomyces cerevisiae) с над 50% синтетичен геном (Bourzac, 2023).

Тези успехи окуражиха учените и ги вдъхновиха за следващата дръзка крачка напред - към синтезирането на човешкия геном.

Започна проектът „Синтетичен човешки геном“

Новината дойде на 26 юни 2025 г. Wellcome trust – най-голямата благотворителна организация, фокусирана върху изследвания за подобряване на здравето на хората и животните в света, съобщи, че отпуска 10 милиона паунда (13.7 милиона долара) за проект, посветен на синтетичния човешки геном. Начинанието обедини учени от университетите в Кеймбридж, Оксфорд, Импирийл колидж в Лондон, Кент и Манчестър. Ръководител е молекулярният биолог д-р Джейсън Чин от Технологичния институт „Едисон“ и университета в Оксфорд.

Точно 25 години по-рано, на 26 юни 2000 г., на специално осъществен телемост между САЩ и Обединеното кралство беше обявено завършването на първата фаза на проекта „Човешки геном“, най-амбициозната инициатива в света на биомедицината до момента, в чието финансиране Wellcome trust също взе участие. Тогавашният американски президент Бил Клинтън сравни постижението с кацането на човек на Луната и развълнувано каза: „Човечеството изучава езика, на който Бог е създал живота“. А министър председателят на Великобритания Тони Блеър напомни, че със силата на новите открития идва и отговорността за тяхното използване.

Проектът „Човешки геном“ ни помогна да разчетем (секвенираме) човешката ДНК, а проектът „Синтетичен човешки геном“ има за цел да ни научи да я „пишем“, т.е. да създаваме части от нея, все по-големи масиви ДНК, а един ден може би цялата записана в генома ни информация. Това е различно от редактирането на гени (например CRISPR-CAS), при което се нанасят значително по-малки промени в оригиналната ДНК молекула на организма (https://www.bbc.com/news/articles/c6256wpn97ro; https://wellcome.org/insights/articles/researchers-take-first-steps-creating-synthetic-human-genomes)

Целта на проекта „Синтетичен човешки геном“ е да научим повече за това как работи ДНК и да използваме тази информация за разработване на следващо поколение лечебни подходи в медицината.

С помощта на синтетична биология може да бъдат конструирани клетки, които са устойчиви на атака от страна на имунната система или са недосегаеми за инфекция с определени вируси. Очакванията са подобни клетки да окажат благопирятно въздействие при пациенти с увреден от хроничен вирусен хепатит черен дроб или с автоимунни заболявания. Според специалистите знанията и уменията, които предстои да усъвършенстваме при изпълнението на проекта синтетичен човешки геном, ще дадат тласък на борбата с почти всяко заболяване, допринасяйки за постигането на една от целите на XXI век – да увеличим не само продължителността на живота, а броя на годините в добро здраве.

Какво предвижда проектът „Синтетичен човешки геном“?

През следващите 5 години учените планират да пресъздадат една единствена малка хромозома, представляваща около 2% от човешкия геном. Това са 50-60 милиона базови двойки нуклеотиди. След получаването ѝ, синтетичната ДНК ще бъде въведена в култивирани в лабораторни условия клетки, за да се установи как работи.

Специалистите и преди са създавали хромозоми, но на едноклетъчни организми, каквито са дрождите. Те съдържат 12 милиона базови двойки нуклеотиди разпределени в 16 хромозоми. Изпълнението на задачата отне десетилетие усилена работа.

За сравнение, човешкият организъм е изграден от 30 трилиона клетки, геномът ни съдържа 3 милиарда базови двойки нуклеотиди и 46 хромозоми (2 x 23).

Осъществяването на проекта „Синтетичен човешки геном“ е изправено пред редица предизвикателства

Ето по-важните от тях:

- Висока цена – към момента не знаем колко общо

ще струва изпълнението му, но със сигурност ще надхвърли първоначално вложената сума от 10 милиона паунда. Да припомним, че разчитането на човешкия геном (проектът „Човешки геном“) струваше около 3 милиарда долара (2.2 милиарда паунда) и отне 13 години (https://www.manchester.ac.uk/about/news/new-project-to-pioneer-the-principles-of-human-genome-synthesis/);

- Голямото количество некодиращи области, които присъстват в човешкия геном. Това е ДНК, която не се използва директно за производство на белтък. Такива са 98-99% от включените в генома ни нуклеотидни последователности. В генома ни има много повтарящи се елементи, както и остатъци от вируси (около 8% от човешкия геном е зает от т.нар. ендогенни ретровируси);

- Грешки – колкото по-дълга е последователността, която ще бъде синтезирана, толкова повече са грешките, които ще възникват и ще трябва да бъдат отстранявани.

- Регулаторните участъци на гените;

- Етичните предизвикателства също заслужават внимание. Ето защо специализирана програма по социални науки ще се изпълнява успоредно с научната част на проекта (https://www.manchester.ac.uk/about/news/new-project-to-pioneer-the-principles-of-human-genome-synthesis/).

Опасения

Възможно ли е синтетичната ДНК да даде тласък на биологичните оръжия? А ако някой ден някой някъде реши да инвестира в създаване на подобрени хора или същества, които съдържат човешка ДНК? Каква ще бъде съдбата на „дизайнерските бебета“? Дали известни личности ще решат да лицензират части от генома си, за да позволят на почитателите си да копират гените им? Звучи като сюжет на научнофанатастичен филм, но със сигурност показва колко огромна е отговорността не само на учените и лекарите, а на цялото общество.

Терминът „дизайнерско бебе“ не е официален. Означава бебе, чийто генетичен състав е бил селектиран или променен, за да включва специфични (желани) черти или да предотвратява генетични заболявания. Дизайнерските бебета се създават или от ембриони, подбрани чрез преимплантационна генетична диагностика, или генетично модифицирани, за да се повлияят характеристиките на получените деца. Основната цел на идеята за дизайнерски бебета е да се избегнат наследствени заболявания, кодирани от мутации в ДНК. С развитието на трансфера на митохондриална ДНК и откриването на инструменти за редактиране на генома (като системата CRISPR/Cas), получаването на ембриони с прецизно редактирани генетични характеристики вече не е научна фантастика. Работата в тази посока предизвика обществено внимание и обсъждане поради бързия напредък в генетичните технологии, породи и изисква размисли върху етичните, социалните и правните последици от тези техники и тяхното прилагане в обществото (Steinbock, 2008; Pang, Ho, 2016; Macpherson et al, 2019).

В отговор на питане на журналист за това докъде може да стигне развиието на синтетичната биология, от проекта „Синтетичен човешки геном“ заявиха, че „небето е граница“. Вдъхновяваща мисъл, напомняща за пореден път, че за духа, мечтите и таланта няма и не бива да има ограничения. Но нито за миг не бива да забравяме, че със „силата на новите знания идва и отговорността за тяхното използване“.

Литература:

1. Al-Ghouti, M.A, et al. Sci. Total Environ., 2023, 15;895:164854. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164854.

2. Allen, G.M. et al. Science, 2022, 378(6625), eaba1624. doi: 10.1126/science.aba1624.

3. Bourzac, K. Nature, 2023, doi: 10.1038/d41586-023-03495-4.

4. Cameron, D. Et al. Nat..Rev. Microbiol., 2014, 12, 381–390. https://doi.org/10.1038/nrmicro3239

5. Canale, F. P. et al. Nature 598, 662–666 (2021). doi: 10.1038/s41586-021-04003-2.

6. Cao, Y. et al. Signal. Transduct. Targeted Ther., 2024, 9 (1), 15. DOI: 10.1038/s41392-023-01693-0

7. Cardillo, F. et al. Vaccines (Basel), 2021, 9(5), 439. doi: 10.3390/vaccines9050439.

8. Carneiro, D.C. et al. Front. Bioeng. Biotechnol., 2024, 12, 1425529. doi: 10.3389/fbioe.2024.1425529.

9. Cello, J. et al. Science, 2002, 297(5583), 1016-1018. doi: 10.1126/science.1072266.

10. Chang, X. et al. Front. Microbiol., 2025, 16, 1545334. doi: 10.3389/fmicb.2025.1545334.

11. Chen, H. et al. Biosafety and Health, 2022, 4(5), 303-313, https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2022.08.001.

12. Chien, T. et al., Curr. Opin. Syst. Biol., 2017, 5, 1-8. doi: 10.1016/j.coisb.2017.05.009.

13. Chung, H.K. et al. Science, 2019, 364(6439), eaat6982. doi: 10.1126/science.aat6982.

14. Clairmont, C. et al. J. Infect. Dis., 2000, 181(6), 1996-2002. doi: 10.1086/315497.

15. Duong, M.T.Q. et al. Exp. Mol. Med., 2019, 51, 1–15. https://doi.org/10.1038/s12276-019-0297-0

16. Fan, J.Y. et al. Cancer Med., 2022, 11(23), 4457-4468. doi: 10.1002/cam4.4799.

17. Fdez-Gubieda et al., J. Applied Physics, 2020, 128(7), https://doi.org/10.1063/5.0018036

18. Fredens, J. et al. Nature, 2019, 569, 514–518. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1192-5

19. Frutos-Grilo, E. et al. Mol. Syst. Biol., 2024, 20(12), 1261-1281. doi: 10.1038/s44320-024-00067-0.

20. Garde, S. et al. EcoSal Plus, 2021, 9(2), eESP-0010-2020. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2020.

21. Guerra, L. et al. Toxins (Basel), 2011, 3(3), 172-190. doi: 10.3390/toxins3030172.

22. Hammerstrom, A.E. et al., Pharmacotherapy, 2011,

31(8), 813-828. doi: 10.1592/phco.31.8.813.

23. Hayashi, K. et al. J. Cell Biochem., 2009, 106(6), 992-998. doi: 10.1002/jcb.22078.

24. Hoffman, R.M. Curr. Opin. Biotechnol., 2011, 22(6), 917-923. doi: 10.1016/j.copbio.2011.03.009.

25. Hossain, F. et al. Molecules, 2022, 27(20), 6933. doi: 10.3390/molecules27206933.

26. Itakura. K. Science, 1977, 198(4321), 1056-63. doi: 10.1126/science.412251.

27. Jiang J. et al., 2023. ACS Nano, 2023, 17 (2), 843-884. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c07607

28. Kang, S.-R. et al. Adv. Drug Deliv. Rev.. 2021, 181, 114085. doi: 10.1016/j.addr.2021.114085

29. Katouli, M.. Iran J. Microbiol., 2010, 2(2), 59-72.

30. Kocijancic, D. et al. Oncotarget, 2016, 17(16), 22605-22622. doi: 10.18632/oncotarget.8027.

31. Kwon, S.Y. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2024, 21, 569-589. https://doi.org/10.1038/s41571-024-00908-9.

32. Laganà, A. et al. Clin. Exp. Vaccine Res., 2024, 13(2), 105-120. doi: 10.7774/cevr.2024.13.2.105.

33. Lea-Smith, D.J. et al. Nat. Commun., 2025, 16(1), 3538. doi: 10.1038/s41467-025-58492-0.

34. Lee, S, Wong, W.W. Cell Syst., 2020,11(5):421-423. doi: 10.1016/j.cels.2020.10.008.

35. Li, C.Q. et al. Front. Bioeng. Biotechnol., 2021, 9, 691152. doi: 10.3389/fbioe.2021.691152.

36. Luo, X. et al. Oncol. Res., 2001, 12(11-12), 501-508. doi: 10.3727/096504001108747512.

37. Macpherson, I. et al. Front. Genet., 2019, 10, 767. doi: 10.3389/fgene.2019.00767. McAlister, F.A. et al. CMAJ, 2017, 189(33), E1065-E1068. doi: 10.1503/cmaj.170107.

38. Manina, A.S., F. Forlani. Int. J. Mol. Sci., 2023, 24(9), 7874. doi: 10.3390/ijms24097874.

39. McCarthy, E.F. Iowa Orthop. J., 2006, 26, 154-158. PMID: 16789469; PMCID: PMC1888599.

40. Monod, J, F. Jacob. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1961, 26, 389-401. doi: 10.1101/sqb.1961.026.01.048.

41. Nagakura, C. et al. Anticancer Res., 2009, 29(6), 1873-1878. PMID: 19528442.

42. Nguyen, D.H. et al., Nat. Commun., 2023, 14(1), 3553. doi: 10.1038/s41467-023-39224-8.

43. Noyce, R.S. et al. PLoS One, 2018, 13(1), e0188453. doi: 10.1371/journal.pone.0188453.

44. Omersel, J., N.K. Kuželički. J. Clin. Med., 2020, 9(11), 3561. doi: 10.3390/jcm9113561.

45. Pan, P. et al. ACS Nano, 2022, 16(1), 801-812. doi: 10.1021/acsnano.1c08350.

46. Pan, W. et al. Precision Medicine and Engineering, 2025, 2(1), https://doi.org/10.1016/j.preme.2025.100017.

47. Pang, R.T.K., P.C. Ho. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 2016, 26(2), 59-60, https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2015.11.011.

48. Scinto, S.L. et al. Nat. Rev. Methods. Primers, 2021, 1, 30. doi: 10.1038/s43586-021-00028-z.

49. Sedlmayer, F. et al. Nat. Biomed. Eng., 2018, 2, 399–415. https://doi.org/10.1038/s41551-018-0215-0

50. Singer, Z.S. et al. Nat. Biomed. Eng., 2025. https://doi.org/10.1038/s41551-025-01476-8

51. Sleator, R.D. Bioeng Bugs., 2010, 1(4), 229-30. doi: 10.4161/bbug.1.4.12465.

52. Steinbock, B. Lancet, 2008, 372(9646), 1294-1295. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61538-x.

53. Sun, W. Nat. Nanotechnol., 2017, 12(12), 1120. doi: 10.1038/nnano.2017.236.

54. Taieb, F. et al. Toxins (Basel), 2011, 3(4), 356-68. doi: 10.3390/toxins3040356.

55. Taubenberger, J.K. et al. mBio, 2012, 3(5):e00201-12. doi: 10.1128/mBio.00201-12.

56. Thiel, V. PLoS Pathog., 2018, 14(10), e1007019. doi: 10.1371/journal.ppat.1007019.

57. Trosset, J.Y. P. Carbonell. Drug. Des. Devel. Ther., 2015, 9, 285-302. doi: 10.2147/DDDT.S58049.

58. Tumpey, T.M. et al. Science, 2005, 310(5745), 77-80. doi: 10.1126/science.1119392.

59. Vendrell, A. et al. Front. Immunol., 2016, 7, 72. doi: 10.3389/fimmu.2016.00072.

60. Venter, J.C. et al. Cell, 2022, 185(15), 2708-2724. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.046.

61. Veshnyakova, A. et al. Toxins (Basel), 2010, 2(6), 1336-1356. doi: 10.3390/toxins2061336.

62. Voigt, C.A. Nat. Commun., 2020, 11, 6379. https://doi.org/10.1038/s41467-020-20122-2

63. Wang, Y. et al. Acta Biomater., 2022, 150, 337-352. doi: 10.1016/j.actbio.2022.07.056.

64. Wei, X. et al. Cancers (Basel), 2022, 14(19), 4945. doi: 10.3390/cancers14194945.

65. Whitaker, J.A. et al. Expert Rev. Vaccines, 2015, 14(7), 935-947. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249.

66. Xie, R. et al. Biomaterials, 2025b, 321, 123342. doi: 10.1016/j.biomaterials.2025.123342.

67. Xie, X. et al. Chembiochem, 2025a, 26(1), e202400670. doi: 10.1002/cbic.202400670.

68. Xu, Y. et al. Front. Immunol., 2022, 13, 848327. doi: 10.3389/fimmu.2022.848327.

69. Yan, X. et al. Sig. Transduct. Target Ther., 2023, 8, 199). https://doi.org/10.1038/s41392-023-01440-5

70. Zhang, S. et al. Fundam. Res., 2024, 5(3):1327-1345. doi: 10.1016/j.fmre.2024.11.001.

71. Zhao, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2005, 102(3), 755-60. doi: 10.1073/pnas.0408422102.

72. Zhao, N. et al. Sig Transduct. Target. Ther., 2023, 8, 112. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01375-x

73. Zhou,Y. et al. Adv. Mater., 2024, 36(21), e2313953. doi: 10.1002/adma.202313953.

74. Zhou, S. et al. Nat. Rev. Cancer, 2018, 18(12), 727-743. doi: 10.1038/s41568-018-0070-z.

75. Zhu, B. et al. Cell Mol. Immunol., 2024, 21, 436–447. https://doi.org/10.1038/s41423-024-01153-x

ОНКОЛОГИЯ 2026

НЕИЗВЕСТНОСТИТЕ НА РАКА: БЕЛИ ПЕТНА, ПАРАДОКСИ И НОВИ ХОРИЗОНТИ В СЪВРЕМЕННАТА ОНКОЛОГИЯ

ГЛАВА VI

**П. Куртев Г. Куртева, А. Герасимов, Л. Симеонова,
Д. Мохаммад-Лазарова, А. Тодоров**

НЕИЗВЕСТНОСТИТЕ НА РАКА: БЕЛИ ПЕТНА, ПАРАДОКСИ И НОВИ ХОРИЗОНТИ В СЪВРЕМЕННАТА ОНКОЛОГИЯ

П. КУРТЕВ Г. КУРТЕВА,
А. ГЕРАСИМОВ,
Л. СИМЕОНОВА,
Д. МОХАММАД-ЛАЗАРОВА,
А. ТОДОРОВ

Проблемът за неизвестностите в онкоепидемиологията

Въпреки значителния напредък на молекулярната онкология, скрининга и популационните регистри, епидемиологията на рака остава белязана от съществени зони на неопределеност. Те произтичат не само от непълнотата на данните, но и от самата биологична природа на онкологичните заболявания - тяхната хетерогенност, латентност, многофакторна етиология и различна клинична агресивност. Ракът не може да бъде редуциран до единна нозологична категория; той представлява динамичен процес, в който генетични, епигенетични, имунологични, поведенчески, социални и екологични фактори взаимодействат в различни времеви хоризонти.

Първата ключова неизвестност е свързана с разграничаването между „истинско“ нарастване на риска и диагностично индуцирано увеличение на заболеваемостта. Welch, Kramer и Black показват, че различните комбинации между тенденции в заболеваемостта и смъртността формират специфични „епидемиологични подписи“, чрез които може да се разпознаят феномени като реално повишен риск, подобрено лечение или свръхдиагностика . Следователно повишената честота на даден рак не е самодостатъчно доказателство за увеличена канцерогенна експозиция; тя може да бъде резултат от по-чувствителна образна диагностика, по-интензивен скрининг или промяна в дефинициите на заболяването.

Втората неизвестност засяга естествената история на много тумори. Част от откритите неоплазии вероятно никога не биха прогресирали до клинично значима болест. Това е централният проблем на overdiagnosis — диагностициране на рак, който не би причинил симптоми или смърт през живота на пациента. Welch и Black дефинират свръхдиагностиката именно като откриване на „рак“, който иначе не би се проявил клинично . Esserman, Thompson и Reid допълнително подчертават, че този феномен води не само до статистическо изкривяване, но и до overtreatment — лечение на лезии с нисък или несигурен клиничен потенциал .

Третата неизвестност е методологична. Измерването на заболеваемост, преживяемост и смъртност зависи от качеството на раковите регистри, достъпа до диагностика, точността на смъртните актове и степента на хистологична верификация. Глобалните оценки на GLOBOCAN и IARC са незаменими за международни сравнения, но те също работят с моделирани данни, особено в държави с непълни регистри. Според GLOBOCAN 2022 глобално са отчетени приблизително 20 милиона нови случая и 9,7 милиона смъртни случая от рак, но тези стойности следва да се интерпретират като епидемиологични оценки, а не като абсолютно преброяване .

Четвъртата неизвестност се отнася до причинността. За много онкологични заболявания отделният рисков фактор не действа изолирано, а в мрежа от взаимодействия: тютюнопушене, алкохол, хранителни модели, затлъстяване, инфекции, професионални експозиции, замърсяване на средата и социално-икономически неравенства. GBD 2019 показва, че значима част от глобалната ракова тежест е свързана с модифицируеми рискови фактори, но остатъчната част остава обяснима само частично чрез известните експозиции . Това означава, че онкоепидемиологията работи едновременно с установени причинни връзки и с области на остатъчен, неразпределен или трудно измерим риск.

Петата неизвестност е биологична. Съвременната концепция за „hallmarks of cancer“ описва рака като процес на придобиване на функционални способности — пролиферативна автономия, избягване на тумор-супресорни механизми, устойчивост на клетъчна смърт, репликативна безсмъртност, ангиогенеза, инвазия и метастазиране . По-късните разширения на Hanahan включват фенотипна пластичност, епигенетично препрограмиране, възпаление и микробиом като допълнителни измерения на туморната сложност. Това прави трудно предсказването кои ранни лезии ще останат индолентни и кои ще прогресират агресивно.

Следователно „неизвестностите“ в епидемиологията на онкологичните заболявания не са просто липса на информация, а структурна характеристика на самото поле. Те произтичат от напрежението между биологична реалност, диагностична практика и статистическо представяне. Академично коректният подход изисква заболеваемостта да не се интерпретира изолирано, а в съпоставка със смъртност, стадий при диагноза, метастатична честота, преживяемост, DALYs и качество на регистровите данни. Само така може да се избегне погрешното впечатление за „епидемия“ там, където част от наблюдавания ръст е резултат от по-интензивно откриване, а не от реално увеличаване на клинично значимата болест.

Epidemiologic Signatures in Cancer

by HG Welch · 2019 · Cited by 249

Epidemiologic Signatures in Cancer

Epidemiologic Signatures in Cancer ... N Engl J Med. 2019 Oct 3;381(14):1378-1386. doi: 10.1056/NEJMsr1905447.

Overdiagnosis and Overtreatment in Cancer

by LJ Esserman · 2013 · Cited by 672 — Citation. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and Overtreatment in Cancer: An Opportunity for Improvement. JAMA. 2013;310(8):797–798

gco.iarc.who.int

Global Cancer Observatory

NORDCAN 2.0 - Incidence, mortality, prevalence and survival statistics from 41 major cancers in the Nordic countries. GICR - The Global Initiative for Cancer

PubMed

Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of ...

by F Bray · 2024 · Cited by 36308 — This article presents global cancer statistics by world region for the year 2022 based on updated estimates from the International Agency for Research on

iarc.who.int

New report on global cancer burden in 2022 by world ...

Apr 4, 2024 — New report on global cancer burden in 2022 by world region and human development level ... Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN

thelancet.com

The global burden of cancer attributable to risk factors ...

by KB Tran · 2022 · Cited by 1074 — The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 ...

PubMed

Hallmarks of cancer: the next generation - PubMed - NIH

by D Hanahan · 2011 · Cited by 88824 — The hallmarks of cancer comprise six biological capabilities acquired during the multistep development of human tumors.

cell.com

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

by D Hanahan · 2011 · Cited by 88824 — We have defined the hallmarks of cancer as acquired functional capabilities that allow cancer cells to survive, proliferate, and disseminate; these functions ...

PubMed

Hallmarks of Cancer: New Dimensions

by D Hanahan · 2022 · Cited by 11213 — The hallmarks of cancer conceptualization is a heuristic tool for distilling the vast complexity of cancer phenotypes and genotypes into a provisional set ...

aacrjournals.org

Hallmarks of Cancer: New Dimensions - AACR Journals

Jan 12, 2022 — The hallmarks of cancer were proposed as a set of functional capabilities acquired by human cells as they make t

Смъртност – стабилен, но непълен индикатор за онкологичната тежест

Смъртността като популационен показател: между обективността и контекста

Смъртността от онкологични заболявания представлява един от най-устойчивите и традиционно използвани индикатори в епидемиологията на рака. За разлика от заболеваемостта, която може да бъде значително повлияна от диагностични технологии, скринингови програми и промени в дефинициите на заболяванията, смъртността обикновено се разглежда като по-стабилен измерител на реалната обществена тежест. Поради това възрастово стандартизираните коефициенти на смъртност (Age-Standardized Mortality Rates, ASMR) са сред основните показатели, използвани от Световната здравна организация (WHO), Международната агенция за изследване на рака (IARC) и националните ракови регистри.

Според глобалните оценки на GLOBOCAN през 2022 г. ракът е причинил приблизително 9,7 милиона смъртни случая в света, като белодробният рак остава водеща причина за смъртност, следван от колоректален, чернодробен, стомашен и рак на гърдата. Тези данни подчертават, че смъртността отразява не само честотата на заболяването, но и неговата биологична агресивност, стадия при диагностициране, достъпа до лечение и ефективността на здравните системи. Следователно един и същ тип рак може да показва различна смъртност в различни държави при сходна заболеваемост, което свидетелства за различия в ранното откриване, терапевтичните възможности и организацията на здравеопазването.

В доклада *Cancer Statistics 2025* на American Cancer Society се отбелязва, че смъртността от рак в САЩ е намаляла с над 30% от началото на 90-те години насам. Това се свързва с ограничаването на тютюнопушенето, въвеждането на организирани програми за превенция, подобрената диагностика и развитието на по-ефективни терапии. Намаляването на смъртността обаче не означава автоматично намаляване на риска

от възникване на рак. Възможно е честотата на заболяването да остава висока или дори да се увеличава, докато преживяемостта се подобрява вследствие на по-ранно откриване и модерно лечение. По този начин смъртността отразява не само възникването на заболяването, но и способността на системата да предотврати фаталния изход.

Именно тук се проявява двойственият характер на смъртността като епидемиологичен показател – от една страна тя изглежда относително „обективна", тъй като смъртта е ясно дефинирано събитие, а от друга страна интерпретацията ѝ е силно зависима от социалния, демографския и здравния контекст. Смъртността е крайният резултат от поредица взаимосвързани процеси: експозиция на рискови фактори, достъп до профилактика, качество на диагностиката, ефективност на лечението и продължителност на преживяемостта.

Например, в държави с добре развити скринингови програми може да се наблюдава парадоксална ситуация: временно повишаване на регистрираната заболеваемост вследствие на по-активно откриване на случаи, съпроводено с постепенно намаляване на смъртността. Подобна тенденция се наблюдава при рака на гърдата и колоректалния карцином в редица развити страни. Обратно, ниската смъртност в някои региони не винаги означава по-добро здравословно състояние, а може да отразява недостатъчна регистрация на причините за смърт, ограничен достъп до диагностика или непълни здравни данни.

Друг съществен фактор е възрастовата структура на населението. Тъй като рискът от развитие и смърт вследствие на рак нараства с възрастта, застаряващите популации естествено показват по-висока обща смъртност от онкологични заболявания. Това налага използването на възрастово стандартизирани коефициенти, които позволяват сравнения между държави и времеви периоди независимо от демографските различия. Без стандартизация би било трудно да се определи дали наблюдаваните промени се дължат на реално изменение на риска или единствено на застаряване на населението.

Смъртността е също така чувствителна към социално-икономически неравенства. Изследвания показват, че групите с по-нисък социално-икономически статус често имат по-висока смъртност от рак, дори при сходна заболеваемост. Причините включват по-късно диагностициране, ограничен достъп до специализирано лечение, различия в здравната култура и наличие на съпътстващи заболявания. Следователно смъртността функционира не само като медицински, но и като социален индикатор, отразяващ степента на равнопоставеност в здравните системи.

В допълнение, развитието на таргетните терапии, имунотерапията и персонализираната медицина постепенно променя връзката между диагнозата рак и риска от смърт. При някои онкологични заболявания пациентите живеят значително по-дълго, което превръща част от раковите заболявания от остро фатални състояния в хронично контролируеми заболявания. В този контекст смъртността започва да губи част от способността си да отразява реалното разпространение на заболяването и следва да бъде интерпретирана съвместно с показатели като преживяемост, заболеваемост и качество на живот.

Поради това съвременната епидемиология все по-често разглежда смъртността не като самостоятелен показател, а като част от интегрирана система за оценка на онкологичната тежест. Анализът на смъртността придобива най-голяма стойност, когато се съчетава с данни за честота на новите случаи, преживяемост, стадий при диагностициране и достъп до лечение. Само тогава може да се формира по-пълна картина за действителното въздействие на рака върху обществото.

В този смисъл смъртността остава едновременно един от най-надеждните и един от най-комплексните популационни показатели – привидно обективен чрез своята измеримост, но дълбоко зависим от контекста, в който възниква. Именно тази двойственост я прави ключов инструмент за оценка както на биологичната тежест на онкологичните заболявания, така и на ефективността, достъпността и справедливостта на здравните системи.

Литература

1. Ferlay J, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN 2022). International Agency for Research on Cancer (IARC), 2024.

2. Siegel RL, et al. Cancer Statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2025.

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. IARC/WHO.

4. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer.

1. Парадоксът на намаляващата смъртност: по-малко смърт или по-добро лечение?

Намаляването на смъртността от онкологични заболявания традиционно се интерпретира като положителен индикатор за общественото здраве и успех на здравните политики. В епидемиологичен контекст обаче този спад не винаги означава, че рискът от развитие на рак намалява. Един от най-съществените аналитични проблеми при използването на смъртността като показател е невъзможността тя самостоятелно да разграничи различните механизми, довели до по-нисък брой смъртни случаи. По-ниската смъртност може да бъде резултат от:

- **реално намаляване на канцерогенния риск** чрез ограничаване на рискови фактори (например тютюнопушене, професионални експозиции, инфек-

ции);

- **по-ранно откриване на заболяването**, което увеличава вероятността за успешно лечение;
- **подобрена терапевтична ефективност** вследствие на нови медикаменти и технологии;
- **удължаване на преживяемостта без пълно излекуване**, при което ракът се превръща в хронично контролирано състояние.

Тази многозначност превръща смъртността в индикатор, който изисква внимателна интерпретация в комбинация с данни за заболеваемост, преживяемост и стадий при диагностициране.

Намаляване на риска срещу подобрено лечение на заболяването

Класически пример за действително намаляване на канцерогенния риск е спадът в смъртността от белодробен рак сред мъжете в много развити държави след ограничаване на тютюнопушенето. В този случай по-ниската смъртност е следствие не толкова от по-добро лечение, колкото от намалена експозиция към основен рисков фактор. Подобна връзка демонстрира как превенцията може да промени популационните тенденции десетилетия след въвеждането ѝ.

За разлика от това, при други онкологични заболявания смъртността намалява въпреки стабилна или дори нарастваща заболеваемост. Това показва, че подобрената преживяемост е резултат предимно от терапевтичен напредък. Именно тук възниква парадоксът: по-ниската смъртност не винаги означава по-малко заболяване, а понякога означава по-дълъг живот със заболяване.

Ролята на ранната диагностика и скрининга

Разширяването на скрининговите програми променя значително връзката между заболеваемост и смъртност. Ранното откриване увеличава вероятността ракът да бъде диагностициран в лечим стадий, което подобрява преживяемостта и намалява смъртността.

Този ефект е особено видим при:

- **рак на гърдата** – мамографският скрининг позволява откриване в по-ранни стадии;
- **колоректален карцином** – колоноскопията открива предракови изменения и ранни тумори;
- **рак на маточната шийка** – цитонамазката и HPV тестовете водят до значителен спад на смъртността.

Тук възниква феноменът **lead-time bias** („изкривяване чрез по-ранно откриване“). Ако заболяването бъде диагностицирано по-рано, времето от диагнозата до смъртта се удължава, докато реалната продължителност на живота да остане непроменена. Следователно по-добрата преживяемост невинаги означава реално удължаване на живота.

Друг проблем е **overdiagnosis** – диагностициране на тумори, които никога не биха причинили симптоми или смърт. Това увеличава регистрираната заболеваемост и преживяемост без задължително да влияе върху реалния риск.

Терапевтичната революция: когато ракът се превръща в хронично заболяване

Един от най-ярките примери за трансформация на смъртността вследствие на лечение е **хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ)**. Преди началото на XXI век заболяването е свързано с висока смъртност и ограничена преживяемост. Въвеждането на тирозин-киназните инхибитори, особено **иматиниб**, променя естествения ход на заболяването. При голяма част от пациентите преживяемостта се доближава до тази на общата популация.

В този случай спадът в смъртността не отразява по-ниска честота на заболяването, а фундаментална промяна в неговата биологична и клинична прогноза.

Подобни тенденции се наблюдават при:

- **HER2-позитивен рак на гърдата**, където таргетни терапии като трастузумаб значително подобряват преживяемостта;
- **меланом**, при който имунотерапията променя прогнозата на напредналото заболяване;
- **недребноклетъчен белодробен карцином**, където молекулярно насочените терапии и имунотерапията удължават живота;
- някои **лимфоми и левкемии**, при които ремисиите стават значително по-дълги.

Развитието на персонализираната медицина постепенно измества разбирането за онкологичното заболяване като неизбежно фатално състояние.

Ракът като хронично контролирано заболяване

Hanahan (2022), развивайки концепцията за *Hallmarks of Cancer*, подчертава, че съвременната онкология навлиза в етап, при който част от неопластичните заболявания започват да се управляват подобно на хронични състояния. Терапевтичната цел при определени пациенти вече не е единствено пълно излекуване, а **дългосрочен контрол върху туморната еволюция**.

Тази промяна има важно отражение върху интерпретацията на смъртността. Намаляващият брой смъртни случаи може да означава, че пациентите живеят по-дълго с активна болест, а не че заболяването е предотвратено или елиминирано.

Следователно смъртността все по-често измерва **успеха на лечението**, а не непременно **намаляването на канцерогенния риск**.

Ограничения на смъртността като самостоятелен

показател

Поради описаните процеси смъртността не бива да се разглежда изолирано. Анализът ѝ има най-голяма стойност в комбинация със:

- **заболеваемост (incidence)** – колко нови случаи възникват;
- **преживяемост (survival)** – колко дълго живеят пациентите;
- **стадий при диагностициране**;
- **достъп до лечение**;
- **качество на живот след диагнозата**.

Само интегрираният анализ позволява да се определи дали спадът в смъртността отразява реално обществено подобрение или по-ефективно управление на заболяването.

В този смисъл намаляващата смъртност от рак представлява епидемиологичен парадокс: тя може едновременно да свидетелства за успех на превенцията, за революция в лечението или за трансформация на рака от остро фатално в хронично контролируемо заболяване. Разграничаването между тези процеси е ключово условие за правилна интерпретация на онкологичните тенденции и оценка на ефективността на здравните системи.

Литература

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Oncology Cancer Discovery. 2022;12(1):31–46. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer Statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2025.

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics and worldwide burden estimates. International Agency for Research on Cancer / WHO.

4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2006;355:2408–2417.

5. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics and trends in mortality reduction. CA: A Cancer Journal for Clinicians.

6. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers for immunotherapy in cancer. Nature Reviews Cancer. 2016.

2. Смъртността и социалните детерминанти на здравето

В продължение на десетилетия смъртността от онкологични заболявания се разглежда предимно като краен медицински резултат – обективен показател, измерващ фаталния изход от заболяването. Съвременната обществена здравна наука и социалната епидемиология обаче постепенно променят тази перспектива. Днес смъртността все по-често се интерпретира като отражение не само на биологичните характеристики на рака, но и на социалната среда, икономическите условия, здравната инфраструктура и степента на равнопоставен достъп до медицинска помощ.

Тази промяна в разбирането произтича от концепцията за **социалните детерминанти на здравето** (Social Determinants of Health, SDOH), определени от World Health Organization като условията, при които хората се раждат, живеят, работят, остаряват и получават здравни грижи. Тези фактори формират разпределението на здравните рискове и оказват съществено влияние върху вероятността от заболяване, преживяемост и смърт.

В контекста на онкологичните заболявания това означава, че смъртността от рак не е единствено последица от агресивността на тумора или ефективността на лечението, а резултат от натрупване на социални предимства или неблагоприятни условия през целия жизнен цикъл.

Социалното неравенство като предиктор за смъртност

Едно от най-устойчивите наблюдения в международните изследвания е, че хората от социално уязвими групи показват по-висока смъртност от рак, дори когато честотата на заболяването е сходна. Това предполага, че различията възникват не толкова при появата на заболяването, колкото по време на диагностичния и лечебния процес.

Изследвания във Великобритания демонстрират значителни различия в смъртността от предотвратими или лечими онкологични заболявания между най-бедните и най-привилегированите социални групи. Наблюдава се по-висока смъртност сред населението с ниски доходи, ограничено образование и живеещо в райони с висока социална депривация.

Тези различия се обясняват чрез няколко взаимосвързани механизма:

1. По-висока експозиция на рискови фактори

Социално уязвимите групи по-често са изложени на фактори, увеличаващи риска от развитие на рак:

- тютюнопушене;
- злоупотреба с алкохол;
- затлъстяване;
- небалансирано хранене;
- професионални канцерогенни експозиции;
- замърсена жизнена среда;
- хроничен психосоциален стрес.

Тези фактори не са разпределени равномерно в обще-

ството. Социалните условия влияят върху поведението, начина на живот и възможностите за профилактика.

Например разпространението на тютюнопушенето често остава по-високо сред хора с по-ниско образование и доходи, което увеличава риска от белодробен карцином и последваща смъртност.

2. По-ниско участие в профилактика и скрининг

Организираните скринингови програми намаляват смъртността чрез ранно откриване на заболяването. Въпреки това участието в скрининг не е еднакво между социалните групи.

Лица с по-нисък социално-икономически статус по-често:

- пропускат профилактични прегледи;
- участват по-рядко в мамографски скрининг;
- използват по-малко колоректален скрининг;
- имат ограничен достъп до превантивни услуги.

Това увеличава вероятността ракът да бъде открит в напреднал стадий, когато възможностите за успешно лечение са по-малки.

Следователно социалното неравенство постепенно се трансформира в неравенство по отношение на преживяемостта.

3. Късна диагностика и стадий при откриване

Един от най-силните предиктори за преживяемост при рак е стадият при диагностициране. Пациентите от социално неблагоприятни среди по-често достигат до здравната система в по-късни етапи на заболяването.

Причините включват:

- финансови ограничения;
- затруднен достъп до специалисти;
- ниска здравна грамотност;
- подценяване на симптомите;
- административни бариери;
- липса на доверие в системата.

В резултат дори при еднакъв тип тумор прогнозата може да бъде значително различна.

4. Неравен достъп до високоспециализирано лечение

Съвременната онкология разчита все повече на:

- таргетни терапии;
- имунотерапия;
- молекулярна диагностика;
- персонализирана медицина;
- високотехнологични хирургични и лъчелечебни подходи.

Достъпът до тези ресурси често е неравномерно разпределен между региони и социални групи.

Разлики съществуват както между държави, така и вътре в отделните здравни системи. Пациенти от периферни райони или с ограничени финансови ресурси могат да получат лечение по-късно или да нямат достъп до най-ефективните терапии.

Следователно част от смъртността отразява не биологията на рака, а организацията на здравеопазването.

5. Здравна грамотност и способност за навигация в системата

Здравната грамотност представлява способността човек да разбира здравна информация и да взема решения относно собственото лечение.

По-ниската здравна грамотност се свързва с:

- по-късно търсене на помощ;
- по-ниско придържане към терапия;
- пропускане на контролни прегледи;
- по-малко участие в превенция.

Така социалните различия влияят не само върху риска от заболяване, но и върху поведението след поставяне на диагнозата.

Теорията на Marmot: социалният градиент в здравето

Един от най-влиятелните модели за обяснение на здравните неравенства е концепцията за **социалния градиент**, разработена от Michael Marmot.

Според *Marmot Review* (2020) здравето се подобрява постепенно с покачване на социално-икономическия статус, а неравенствата действат по континуум. Това означава, че не само най-бедните са изложени на по-висок риск – всяка стъпка надолу по социалната йерархия е свързана с по-неблагоприятни здравни резултати.

Marmot подчертава, че социалното положение влияе върху:

- условията на живот;
- хроничния стрес;
- образованието;
- трудовата среда;
- достъпа до здравни услуги;

- възможностите за здравословно поведение.

Следователно социалното неравенство системно влияе върху преживяемостта при рак независимо от биологичните характеристики на тумора.

Това означава, че двама пациенти със сходен тип и стадий на рак могат да имат различна прогноза поради различни социални условия.

Смъртността като индикатор за функционирането на здравната система

От гледна точка на общественото здраве смъртността от рак се превръща в непряк показател за качеството на здравната система.

Високата смъртност може да сигнализира за:

- недостатъчна профилактика;
- ограничен достъп до диагностика;
- неефективно лечение;
- регионални неравенства;
- социална изолация;
- недостатъчна координация на грижите.

По тази причина анализът на смъртността все по-често се използва за оценка на здравната справедливост (health equity), а не само на биологичната тежест на заболяванията.

От медицински към социален индикатор

Съвременната онкоепидемиология постепенно измества разбирането за смъртността като чисто медицински резултат. Смъртността от рак се оказва многопластов показател, който едновременно отразява:

1. биологията на заболяването;
2. ефективността на лечението;
3. достъпа до здравни услуги;
4. социално-икономическите условия;
5. степента на равнопоставеност в обществото.

В този смисъл всяка статистика за смъртност съдържа информация не само за рака, но и за начина, по който обществото разпределя ресурси, възможности и здравни грижи.

Следователно смъртността измерва не единствено последствията от заболяването, а и функционирането на здравната система, социалната справедливост и способността на обществото да осигури равен шанс за преживяемост.

Литература

1. World Health Organization. Social Determinants of Health.

2. Michael Marmot et al. Health Equity in England: The Marmot Review 10 Years On. Institute of Health Equity, 2020.

3. Institute of Health Equity (2020). Build Back Fairer: The COVID-19 Marmot Review.

4. Exarchakou A, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer survival in England. Thorax. 2018.

5. Forrest LF, Adams J, Wareham H, Rubin G, White M. Socioeconomic inequalities in lung cancer treatment and mortality. Journal of Epidemiology & Community Health. 2013.

6. Singh GK, Jemal A. Socioeconomic and racial inequalities in cancer mortality. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.

7. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Saracci R, et al. Reducing social inequalities in cancer: evidence and priorities. International Journal of Cancer. 2018.

8. World Health Organization Commission on Social Determinants of Health. Closing the Gap in a Generation. 2008.

3. Географско неравенство в глобалната смъртност: ракът като отражение на различията между здравните системи

Смъртността от онкологични заболявания не е разпределена равномерно в световен мащаб. Въпреки че ракът представлява универсално биологично явление, вероятността едно онкологично заболяване да доведе до смърт зависи в значителна степен от мястото, където човек живее, и от ресурсите на здравната система, до която има достъп. По тази причина съвременната глобална епидемиология разглежда онкологичната смъртност не само като медицински показател, а и като индикатор за развитие, социална политика и здравна справедливост.

Данните от международните регистри показват ясно разграничение между държавите с високи доходи и тези с ниски и средни доходи. В много икономически развити страни през последните десетилетия се наблюдава устойчив спад на възрастово стандартизираната смъртност от рак, докато в голяма част от ниско- и среднодоходните държави смъртността остава стабилна или дори нараства. Това се случва въпреки факта, че някои високодоходни държави имат по-висока регистрирана заболеваемост. Парадоксално, повече диагностицирани случаи не винаги означават повече смъртни случаи – често означават по-добро откриване и лечение.

Така възниква явлението **географско неравенство в смъртността**, при което мястото на раждане или пребиваване влияе върху вероятността пациентът да преживее след диагноза рак.

Глобалното разпределение на онкологичната смъртност

Според оценките на GLOBOCAN и Международната агенция за изследване на рака (IARC), приблизително две трети от смъртните случаи от рак настъпват в ниско- и среднодоходни държави, въпреки че тези страни често разполагат със значително по-ограничени диагностични и терапевтични ресурси.

Особено висока смъртност се наблюдава при:

- рак на маточната шийка в части от Африка;
- чернодробен карцином в Източна Азия;
- рак на стомаха в някои региони на Азия и Латинска Америка;
- рак на гърдата и колоректален карцином в държави с ограничен достъп до лечение.

Разликите между държавите показват, че смъртността зависи не само от честотата на заболяването, но и от капацитета за неговото лечение.

Ограничена здравна инфраструктура

Един от най-важните фактори, определящи географските различия в смъртността, е състоянието на здравната инфраструктура.

В ниско-ресурсните държави често липсват:

- онкологични центрове;
- молекулярна диагностика;
- лъчелечение;
- патологоанатомични лаборатории;
- специализирани хирургични екипи;
- системи за проследяване на пациентите.

При ограничена инфраструктура диагнозата може да бъде забавена с месеци, а понякога и години. Това увеличава вероятността заболяването да бъде открито в напреднал стадий.

Изследвания показват, че в някои държави от Субсахарска Африка по-малко от половината пациенти с рак достигат до специализирана терапия.

Следователно високата смъртност често отразява не биологичната агресивност на тумора, а ограниченията на системата.

Липса на организирани национални скринингови програми

Скринингът е сред най-ефективните механизми за намаляване на смъртността при някои видове рак. Развитите държави постепенно изграждат системи за ранно откриване, които позволяват диагностика преди появата на симптоми.

Такива програми включват:

- мамографски скрининг;
- колоректален скрининг;
- HPV скрининг;
- цитологични изследвания;
- проследяване на високорискови групи.

В много ниско- и среднодоходни държави подобни системи липсват или имат ограничено покритие.

Последицата е по-честа диагноза в късен стадий, когато терапевтичните възможности са ограничени.

Например ракът на маточната шийка е до голяма степен предотвратим и лечим при ранно откриване, но остава водеща причина за смърт сред жените в редица нискодоходни държави поради липса на организирана профилактика.

Неравен достъп до съвременна терапия

Развитието на персонализираната медицина променя прогнозата при много онкологични заболявания. Въпреки това достъпът до иновативно лечение остава силно неравномерен.

Разлики се наблюдават при достъпа до:

- таргетни терапии;
- имунотерапия;
- молекулярно профилиране;
- CAR-T терапии;
- прецизна радиотерапия.

Високата цена на съвременните медикаменти представлява значителна бариера за здравни системи с ограничени ресурси.

Следователно пациент със сходна диагноза може да има съществено различна прогноза в зависимост от държавата, в която се лекува.

Така географията се превръща в фактор за преживяемост.

Късно диагностициране и диагностични закъснения

В много държави пациентите достигат до онкологична диагностика едва след поява на тежки симптоми.

Причините включват:

- недостиг на специалисти;
- големи географски разстояния;
- финансови ограничения;

- ниска здравна грамотност;
- административни бариери.

Късното откриване увеличава вероятността за метастатично заболяване и значително повишава смъртността.

Това е особено видно при рак на гърдата и колоректален карцином, където преживяемостта силно зависи от стадия при диагнозата.

Палиативни грижи и качество на края на живота

Глобалното неравенство засяга не само лечението, но и грижите в напредналите стадии.

В много нискодоходни държави достъпът до:

- обезболяване;
- хосписни услуги;
- психосоциална подкрепа;
- палиативна медицина;
- остава ограничен.

Според WHO милиони пациенти по света умират с недостатъчно овладяна болка и ограничен достъп до палиативни грижи.

Това поставя географското неравенство и в етичен контекст.

Universal Health Coverage (UHC) и смъртността от рак

Една от най-важните концепции в глобалното здравеопазване е **Universal Health Coverage (UHC)** – универсално здравно покритие.

UHC означава хората да получават необходимите здравни услуги без финансови затруднения.

Тези услуги включват:

- профилактика;
- диагностика;
- лечение;
- рехабилитация;
- палиативни грижи.

Анализите на **Global Burden of Disease (GBD)** показват значима връзка между по-високото покритие на здравните услуги и по-ниската възрастово стандартизирана смъртност от рак.

Държавите с по-високи стойности на UHC обикновено демонстрират:

- по-ранна диагноза;
- по-добър достъп до лечение;
- по-висока преживяемост;
- по-ниска предотвратима смъртност.

Следователно универсалното здравно покритие функционира като защитен фактор срещу преждевременна смърт.

Смъртността като индикатор за глобална здравна справедливост

Географските различия в смъртността показват, че ракът не е само биологично заболяване, а явление, зависещо от политически решения, икономически ресурси и организация на здравните системи.

При еднаква диагноза шансът за преживяемост може да бъде съществено различен според:

- държавата;
- региона;
- наличната инфраструктура;
- здравното покритие;
- финансовите ресурси.

Следователно смъртността от рак все по-често се разглежда като индикатор за **глобално здравно неравенство**.

В този смисъл намаляването на онкологичната смъртност не зависи единствено от научния прогрес, а и от способността обществата да осигурят равнопоставен достъп до профилактика, диагностика и лечение.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Cancer incidence and mortality worldwide.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians.

3. World Health Organization. Cancer Fact Sheets u Universal Health Coverage Reports.

4. GBD 2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage and health inequalities. The Lancet.

5. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional and national cancer burden analysis. JAMA Oncology.

6. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief. The Lancet. 2018.

7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of cancer survival (CONCORD programme). The Lancet. 2018.

8. World Bank reports on income classification and health system capacity.

4. Качество на живот и „невидимата“ тежест зад смъртността

Смъртността не отразява преживяното страдание.

Пациент с напреднал рак може да преживее години с:

- хронична болка;
- функционални ограничения;
- депресия;
- социална изолация;
- инвалидизация.

Систематични прегледи показват, че ниското качество на живот (Quality of Life, QoL) предсказва по-висок риск от смърт независимо от стадия на заболяването (Quinten et al., *Lancet Oncology*, 2009).

Това поражда концептуалния проблем:

двама пациенти могат да имат еднакъв риск от смърт, но коренно различна реална тежест на заболяването.

Поради това все по-широко се използват показатели като:

- DALYs (Disability-Adjusted Life Years);
- QALYs (Quality-Adjusted Life Years);
- PROs (Patient Reported Outcomes).

5. Mortality-to-Incidence Ratio (MIR) – интегриран показател

Коефициентът MIR:

MIR=СмъртностЗаболеваемостMIR = \frac{Смъртност}{Заболеваемост}MIR=ЗаболеваемостСмъртност

се използва като индиректна оценка на ефективността на онкологичния контрол.

Ниски стойности на MIR предполагат:

- по-добра ранна диагностика;
- по-висока преживяемост;
- по-ефективно лечение.

Choi и съавтори демонстрират силна връзка между MIR и нивото на развитие на здравната система. Страни с високи разходи за здравеопазване показват по-ниски MIR при сходна заболеваемост.

Следователно MIR функционира като индикатор за качеството на националните онкологични политики.

6. Демографско стареене и бъдещето на смъртността

Тъй като рискът от рак нараства експоненциално с възрастта, глобалното застаряване предполага увеличаване на абсолютния брой смъртни случаи дори при намаляващи стандартизирани коефициенти.

Това създава привиден парадокс:

намаляваща възрастово стандартизирана смъртност + увеличаващ се абсолютен брой починали

Подобно явление вече се наблюдава в Европа и Източна Азия.

Следователно бъдещите оценки трябва да комбинират:

- абсолютна смъртност;
- стандартизирана смъртност;
- преживяемост;
- възрастова структура;
- инвалидизация.

Концептуално заключение

Смъртността остава един от най-надеждните показатели в онкоепидемиологията, защото е по-слабо повлияна от свръхдиагностика и диагностични практики. Въпреки това тя не представлява самостоятелна мярка за обществената тежест на рака. Нивата на смъртност се формират от взаимодействието между биологията на тумора, достъпа до лечение, социално-икономическите условия, здравната система и качеството на живот на пациента.

Съвременният подход постепенно измества фокуса от въпроса:

„Колко хора умират от рак?“

към по-комплексния въпрос:

„Как хората живеят с рак, колко дълго преживяват и при какво качество на живот?“

Именно тази промяна трансформира разбирането за смъртността — от краен резултат към един от множество взаимодопълващи се показатели за онкологична тежест.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2025. CA: A Cancer Journal for Clinicians.

2. Ferlay J. et al. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2022). International Agency for Research on Cancer (IARC).

3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery, 2022.

4. Quinten C. et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival. Lancet Oncology, 2009.

5. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020. CA Cancer J Clin, 2021.

6. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global cancer burden analyses. The Lancet.

7. Marmot M. et al. Health Equity in England: The Marmot Review 10 Years On, 2020.

8. Choi E. et al. Studies on Mortality-to-Incidence Ratio (MIR) and cancer outcomes.

Преживяемостта – индикатор за медицински прогрес или статистическа илюзия?

1. Петгодишната преживяемост като класически показател за успех в онкологията

Петгодишната преживяемост (5-year survival rate) традиционно представлява един от най-широко използваните показатели за оценка на ефективността на диагностиката и лечението при онкологичните заболявания. Тя измерва дела пациенти, които остават живи пет години след поставяне на диагнозата, независимо от причината за смърт. Исторически този показател се утвърждава като средство за сравнение между различни периоди, държави и терапевтични подходи.

Данните от програмата на Националния онкологичен институт на САЩ – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) – показват значително увеличение на общата 5-годишна преживяемост през последните десетилетия. Докато през 70-те години преживяемостта при всички видове рак комбинирано е била приблизително 50%, в последните години тя надхвърля 68–70% (SEER Program, 2023). Подобни тенденции често се интерпретират като директно доказателство за медицински прогрес, развитие на таргетни терапии, имунотерапия и по-ефективни скринингови програми.

Съвременната епидемиология обаче предупреждава, че преживяемостта не е еквивалентна на намаляване на смъртността. Подобрението в този показател може да отразява промени в диагностичните практики, а не непременно реално удължаване на живота. Welch и съавтори подчертават, че увеличаването на преживяемостта често съществува паралелно със стабилни нива на смъртност, което поставя под съмнение интерпретацията на преживяемостта като единствен критерий за успех (Welch et al., 2000).

2. Lead-time bias – когато ранната диагноза създава илюзия за по-дълъг живот

Един от най-значимите методологични проблеми при оценка на преживяемостта е т.нар. **lead-time bias**. Това статистическо отклонение възниква, когато заболяването се открие по-рано чрез скрининг, без реално да се промени моментът на настъпване на смъртта.

Например пациент, който би бил диагностициран клинично през 2025 г. и починал през 2029 г., има 4-годишна преживяемост. Ако същият тумор бъде открит чрез скрининг през 2022 г., но смъртта настъпи отново през 2029 г., преживяемостта става 7 години, въпреки че действителната продължителност на живота не се е променила.

Следователно:

Преживяемост↑≠Реално удължаване на живота\text{Преживяемост} \uparrow \neq \text{Реално удължаване на живота}Преживяемост↑ţ=Реално удължаване на живота

Това изкривяване може сериозно да надцени ефективността на скринингови програми. Morrison (1992) определя lead-time bias като една от основните причини за погрешно интерпретиране на ползите от ранното откриване.

Съвременните статистически модели се опитват да коригират този ефект чрез оценка на предполагаемото време между субклиничното откриване и клиничната изява на заболяването. Подобни корекции са особено важни при рак на белия дроб, простатата и гърдата.

3. Length-time bias и overdiagnosis – селективното откриване на по-бавно прогресиращи тумори

Друг значим източник на изкривяване е **length-time bias**, при който скрининговите програми непропорционално откриват тумори с по-бавна биологична еволюция.

Агресивните неоплазии често прогресират бързо между два скринингови интервала и остават неуловени. За разлика от тях, индолентните тумори прекарват по-дълго време в предклинична фаза и следователно имат по-висока вероятност да бъдат открити. Това създава впечатление за по-добра преживяемост сред диагностицираните пациенти.

Тясно свързан феномен е **overdiagnosis bias** – диагностициране на тумори, които никога не биха довели до симптоми или смърт при живота на пациента. Welch и Black (2010) описват свръхдиагностиката като едно от най-големите предизвикателства пред съвременния онкологичен скрининг.

Особено изразен е проблемът при:

- рак на простатата;
- карцином на щитовидната жлеза;
- някои форми на рак на гърдата.

При тези заболявания увеличената честота на диагностициране често не е съпроводена със съответен спад на смъртността.

4. Stage migration и ефектът на Will Rogers – подобрение без реална промяна

Развитието на образната диагностика, PET-CT технологията, геномното профилиране и молекулярната патология доведе до по-прецизно стадиране на заболяванията.

Този напредък поражда феномена **stage migration**, известен още като **Will Rogers effect**. Пациенти, които преди са били класифицирани в по-ранен стадий, се преместват към по-напреднал стадий благодарение на по-чувствителни методи за диагностика.

Резултатът е парадоксален:

- преживяемостта в ранните стадии се подобрява;
- преживяемостта в късните стадии също изглежда

подобрена;

- общата биология на заболяването остава непроменена.

Feinstein и съавтори (1985) първи систематично описват този феномен като статистическа последица от диагностичното усъвършенстване.

5. Смъртността като по-надежден индикатор за реален напредък

Поради ограниченията на преживяемостта, много епидемиолози разглеждат **смъртността** като по-стабилен критерий за оценка на ефективността на лечението и общественото здраве.

Докато преживяемостта може да бъде повлияна от ранно откриване или промени в диагностиката, намаляването на специфичната смъртност предполага реално предотвратяване на фатални изходи.

Welch, Schwartz и Woloshin (2000) демонстрират, че повишаването на преживяемостта при редица неоплазии не винаги корелира със спад в смъртността. Това поставя под въпрос използването на преживяемостта като самостоятелен показател за успех.

Съвременният подход препоръчва интегриране на:

- специфична смъртност;
- обща смъртност;
- качество на живот (Quality Adjusted Life Years – QALYs);
- функционален статус;
- биологична агресивност на тумора;
- пациент-ориентирани резултати (patient-reported outcomes).

6. Съвременна перспектива: преживяемостта като многопластов индикатор

Петгодишната преживяемост остава важен инструмент в клиничната онкология, но не следва да се интерпретира изолирано. Нарастването ѝ може да отразява:

- реално подобрение в лечението;
- по-ранно откриване;
- промени в диагностичните критерии;
- свръхдиагностика;
- статистически ефекти.

Следователно истинският медицински прогрес трябва да се оценява чрез комплексен анализ, комбиниращ преживяемост, смъртност, качество на живот и биологични характеристики на заболяването.

В този смисъл преживяемостта представлява едновременно индикатор за успех и потенциален източник на статистическа илюзия.

Литература

1. Feinstein, A. R., Sosin, D. M., & Wells, C. K. (1985). The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. New England Journal of Medicine, 312(25), 1604–1608.

2. Morrison, A. S. (1992). Screening in Chronic Disease. Oxford University Press.

3. Welch, H. G., Schwartz, L. M., & Woloshin, S. (2000). Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? JAMA, 283(22), 2975–2978.

4. Welch, H. G., & Black, W. C. (2010). Overdiagnosis in cancer. Journal of the National Cancer Institute, 102(9), 605–613.

5. National Cancer Institute. (2023). SEER Cancer Statistics Review. SEER Program

6. American Cancer Society. (2024). Cancer Facts & Figures. American Cancer Society

Социални и географски неравенства при онкологичните заболявания: епидемиологични модели, механизми и мултидименсионален контекст

1. Социалните неравенства като фундаментален фактор в епидемиологията на рака

Съвременната епидемиология все по-категорично приема, че разпространението, преживяемостта и смъртността от онкологични заболявания не могат да бъдат обяснени единствено чрез биологични механизми или индивидуални поведенчески рискове. Ракът се разглежда като заболяване, чиято поява и прогресия са силно повлияни от социално-икономически, културни и екологични фактори, определяни общо като **социални детерминанти на здравето (Social Determinants of Health – SDoH)**.

Според концептуалната рамка на World Health Organization здравето се формира от условията, при които хората се раждат, живеят, работят и остаряват. Тези условия включват образование, доход, трудова заетост, жилищна среда, социална подкрепа, достъп до здравни услуги и политически контекст. Неравномерното разпределение на тези ресурси създава системни различия в риска от заболяване и преждевременна смърт.

Авторският колектив на Commission on Social Determinants of Health (Marmot et al., 2008) аргументира, че социалните неравенства в здравето не представляват неизбежна биологична закономерност, а резултат от социална организация и политически решения.

В този смисъл различията в раковата смъртност между социални групи се разглеждат като предотвратими.

2. Социално-икономическият статус и рискът от онкологични заболявания

Множество популационни проучвания показват устойчив **социален градиент** при онкологичните заболявания – с намаляване на социално-икономическия статус се увеличава рискът от по-късна диагностика, по-агресивно протичане и по-висока смъртност.

Мащабен европейски анализ на Mackenbach и съавтори установява, че лицата с ниско образование имат значително по-висока смъртност от рак спрямо групите с високо образование, като различията са особено изразени при:

- рак на белия дроб;
- рак на хранопровода;
- рак на шийката на матката;
- тумори, свързани с инфекции и тютюнопушене.

Изследователите отчитат, че образованието функционира не само като индикатор за доход, а и като фактор, определящ здравна грамотност, използване на профилактични услуги и здравно поведение.

Подобни резултати се наблюдават и в анализи на Organisation for Economic Co-operation and Development, според които държавите с по-големи социални неравенства демонстрират по-висока предотвратима смъртност от рак.

3. Социални детерминанти на здравето: теоретична рамка

Концепцията за социалните детерминанти разглежда риска от заболяване като продукт на взаимодействие между множество нива:

Индивидуално ниво

- образование;
- доход;
- професия;
- здравна култура;
- поведенчески модели.

Междинно (общностно) ниво

- социален капитал;
- подкрепяща среда;
- инфраструктура;
- локален достъп до здравни услуги.

Структурно ниво

- социална политика;
- икономическо развитие;
- здравна система;
- регионални инвестиции.

Според Michael Marmot именно кумулативният ефект на тези фактори формира дългосрочните различия в здравето.

4. Поведенчески механизми и социално обусловени рискови фактори

Един от основните механизми, чрез които социалните условия влияят върху онкологичния риск, е модифицирането на здравното поведение.

Лицата в по-неблагоприятно социално положение по-често демонстрират:

- тютюнопушене;
- небалансирано хранене;
- физическа неактивност;
- хроничен стрес;
- по-ниска честота на профилактични прегледи.

Изследвания в JAMA Network показват, че ниският социално-икономически статус е свързан със значително по-ниско участие в профилактични поведения и скринингови програми.

Тези фактори не действат независимо, а се натрупват през жизнения цикъл – процес, описван като **cumulative disadvantage theory**.

5. Неравен достъп до диагностика и лечение

Разликите в достъпа до здравни услуги представляват ключов механизъм за формиране на различия в онкологичните резултати.

Пациентите от уязвими социални групи по-често се диагностицират:

- в по-късен стадий;
- при наличие на метастази;
- след по-дълги периоди без лечение.

Неравенствата засягат както достъпа до първична профилактика, така и:

- образна диагностика;
- молекулярно профилиране;
- таргетна терапия;
- имунотерапия;
- палиативни грижи.

Според доклади на European Commission регионите с ограничен достъп до онкологична инфраструктура

демонстрират по-висока смъртност въпреки сходна честота на заболяване.

6. Географски неравенства и регионален контекст

Онкологичните неравенства се проявяват не само между социални групи, но и пространствено.

Фактори като:

- замърсяване на въздуха;
- индустриални експозиции;
- урбанизация;
- наличие на зелени площи;
- транспортна достъпност;
- концентрация на медицински центрове,

оказват значително влияние върху риска от рак.

Изследвания с пространствени статистически модели показват, че географското местоположение може да функционира като независим предиктор за смъртност.

7. България в контекста на европейските онкологични неравенства

Данните за България показват продължаващо изоставане спрямо средните европейски показатели по отношение на предотвратима смъртност и ранно откриване.

Наблюдават се:

- ниско участие в организиран скрининг;
- регионални различия в достъпа до специалисти;
- неравномерно разпределение на диагностични центрове;
- по-висока смъртност въпреки умерена заболеваемост.

Тези характеристики предполагат, че социалните и структурните фактори вероятно имат съществен принос за наблюдаваните резултати.

8. Здравна справедливост и политически измерения

Според Paula Braveman здравните неравенства следва да бъдат разглеждани като въпрос на **справедливост (health equity)**.

Здравната справедливост предполага отсъствие на предотвратими различия между социални групи. Следователно намаляването на онкологичните неравенства изисква политики извън здравната система:

- образование;
- социална защита;
- намаляване на бедността;
- регионално развитие;
- подобряване на трудовите условия.

Заключение

Съвременната онкологична епидемиология все по-ясно демонстрира, че ракът не може да бъде интерпретиран единствено като биологично заболяване. Разпространението, преживяемостта и смъртността са резултат от сложно взаимодействие между генетични фактори, социална среда, икономически ресурси и здравни политики.

Следователно борбата с рака изисква не само медицински интервенции, но и структурни социални промени, насочени към редуциране на неравенствата и осигуряване на здравна справедливост.

Литература

1. Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T., & Taylor, S. (2008). Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. The Lancet.

2. Braveman, P., & Gottlieb, L. (2014). The social determinants of health: It's time to consider the causes of the causes. Public Health Reports.

3. Mackenbach, J. P., et al. (2017). Socioeconomic inequalities in cancer mortality in Europe. International Journal of Cancer.

4. World Health Organization. (2008). Closing the Gap in a Generation.

5. OECD/European Union. Health at a Glance: Europe.

Непознатото в епидемиологията на рака

– границите на знанието и трансформацията на понятието „заболяване“**

Въпреки безпрецедентния обем от данни, генерирани от национални и международни онкологични регистри, съвременната епидемиология на рака е изправена пред фундаментални въпроси, за които **липсват окончателни, универсално приети отговори**. Тези въпроси не са просто методологични, а засягат **самата дефиниция на онкологичното заболяване**, неговата биологична релевантност и клинична значимост.

1. Субклиничният онкологичен „резервоар“ – скритата епидемия

Един от най-слабо изяснените аспекти на онкологичната епидемиология е **реалният размер на субклиничния онкологичен резервоар** – т.е. броят на индивидите, които носят неопластични или преднеопластични изменения, без те никога да се проявят клинично.

Аутопсионни проучвания като ключов източник на знание

Класически и съвременни аутопсионни изследвания предоставят едни от най-силните доказателства за съществуването на този резервоар:

- **Welch & Black (1997)** показват, че при аутопсии на мъже, починали от несвързани причини, **латентен карцином на простатата** се открива при:
  - ~30% на 50-годишна възраст
  - 60% над 80 години
- Подобни находки са описани за:
  - рак на щитовидната жлеза (Harach et al.)
  - карцином in situ на гърдата (Nielsen et al.)
  - микроскопични белодробни и бъбречни тумори

Тези данни ясно демонстрират, че **биологичното възникване на рак значително надвишава клинично диагностицирания рак**.

Welch и съавтори формулират концепцията, че „ракът е много по-често биологично събитие, отколкото клинично заболяване".

2. Тумори, които никога не биха прогресирали – проблемът на биологичната инертност

Съществуването на субклиничен резервоар води до втория фундаментален въпрос: **Кои тумори никога не биха прогресирали до клинично значимо заболяване?**

Overdiagnosis като биологичен, а не само статистически феномен

Докато overdiagnosis често се разглежда като епидемиологично или скринингово изкривяване, съвременни автори (Welch, Esserman, Carter) подчертават, че това е **проява на реална биологична хетерогенност**:

- не всички неоплазии притежават:
  - инвазивен потенциал;
  - метастатичен капацитет;
  - клинична агресивност.

Laura Esserman и колеги (UCSF) поставят под въпрос самото използване на думата „рак" за лезии с изключително нисък риск, като ductal carcinoma in situ (DCIS), и предлагат **прекласификация на част от тези състояния**.

Те аргументират, че:

- агресивното етикетиране води до свръхлечение;
- психологичната и социалната вреда може да надвиши потенциалната полза;
- епидемиологичните данни се „замърсяват" от биологично незначими случаи.

3. Прогресията като вероятност, а не като неизбежност

Традиционните модели на канцерогенеза предполагат **линеен и неизбежен преход** от мутация → рак → смърт. Съвременните данни опровергават този модел.

Модерни концепции

- **Hanahan & Weinberg** подчертават, че придобиването на „hallmarks of cancer" е **неконстантен и обратим процес**.
- **Greaves** и **Nowell** описват еволюционния модел на рака, при който:
  - много клонове възникват;
  - малка част оцеляват;
  - още по-малка част стават клинично значими.

От епидемиологична гледна точка това означава, че:

- **не всяка диагноза е съдба**;
- рискът от прогресия е разпределен по континуум;
- бинарната класификация „болен/здрав" губи смисъл.

4. Какво е „рак" в ерата на молекулярната стратификация?

С въвеждането на:

- next-generation sequencing,
- течни биопсии,
- молекулярни панели,

епидемиологията навлиза в зона, в която **молекулярни аномалии се откриват без клиничен корелат**.

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)

Описана от **Jaiswal и колеги**, CHIP представлява:

- наличие на соматични мутации, асоциирани с левкемия,
- при напълно асимптоматични индивиди.

Това поставя остър въпрос:

Кога молекулярната аномалия се превръща в заболяване?

Сходни дилеми съществуват при:

- нискорискови мутации в BRCA-позитивни индивиди;
- минимални резидуални заболявания;
- циркулираща туморна ДНК без образна находка.

5. Границата на класическата епидемиология

Класическата описателна епидемиология:

- брои случаи,
- сравнява честоти,
- анализира трендове.

Но тя **не може да отговори** на въпроси като:

- Кой рак има биологично значение?
- Кой случай заслужава лечение?
- Кой риск е реален, а кой – номинален?

Ioannidis подчертава, че голяма част от съвременните медицински „епидемии“ са резултат от **промяна в дефинициите**, а не в биологията на болестите.

6. Към концепцията за „биологично релевантен риск“

В отговор на тези предизвикателства се формира нова парадигма:

- фокус не върху откриването на всяка неоплазия,
- а върху идентифициране на **клинично и биологично значим риск**.

Тази парадигма включва:

- интеграция на молекулярни, клинични и популационни данни;
- динамично моделиране на прогресията;
- преосмисляне на скрининга и дефиницията за рак.

Заключителен синтез

Непознатото в епидемиологията на рака не е резултат от липса на данни, а от **прекалено опростени концептуални рамки**, които не отразяват биологичната реалност. Съвременната онкологична епидемиология се намира на границата между:

- преброяването на диагнози

и

- разбирането на значимата биология.

Този преход изисква не просто нови методи, а **нова дефиниция за това какво означава „рак“ в популационен контекст**.

Съвременни насоки в онкологичната епидемиология: между интегративната наука и границите на знанието за рака

През последните две десетилетия онкологичната епидемиология претърпява съществена трансформация. От дисциплина, фокусирана основно върху описанието на честота, смъртност, преживяемост и географски различия, тя постепенно се превръща в интегративна, прогностична и интердисциплинарна наука. Този преход е обусловен от развитието на молекулярната биология, геномиката, биоинформатиката, изкуствения интелект, регистровите системи и анализа на големи популационни данни.

Въпреки това съвременният напредък не трябва да се интерпретира еднозначно като пълно разбиране на рака. Напротив, колкото повече онкологията навлиза в молекулярните, социалните и еволюционните пластове на заболяването, толкова по-ясно се очертава, че ракът не е една болест, а динамична група от заболявания с различна биология, различна социална обусловеност и различна прогностична логика.

Критичният въпрос вече не е само: **„Колко често се среща ракът?“**, а: **„Какво все още не разбираме за причинността, прогресията, превенцията и неравенствата при рака?“**

1. Молекулярна епидемиология: напредък, но не и окончателно обяснение

Навлизането на молекулярната епидемиология представлява една от най-значимите промени в съвременната онкологична наука. Автори като Paolo Boffetta, Frederica Perera, Miquel Porta и Loïc Le Marchand развиват разбирането, че класическите рискови фактори — тютюнопушене, диета, професионални експозиции, инфекции и радиация — не могат да бъдат анализирани изолирано от молекулярните механизми, чрез които въздействат върху клетките.

Boffetta подчертава, че използването на биомаркери разширява възможностите на епидемиологията, но не премахва класическите проблеми на дизайна, пристрастията и интерпретацията на резултатите. Тоест молекулярната епидемиология не е автоматично „по-точна“ епидемиология, а по-сложна форма на изследване, която изисква още по-висока методологична строгост.

Критичният проблем е, че много молекулярни маркери имат ограничена предиктивна стойност на популационно ниво. Те могат да бъдат биологично интересни, но клинично слабо приложими. Така се появява напрежение между **биологична значимост** и **обществено здравна полезност**.

Следователно едно от големите неизвестни остава: **кои молекулярни сигнали действително предсказват бъдещо заболяване, а кои само описват вече настъпили биологични процеси?**

2. Генетична стратификация и Polygenic Risk Scores: обещание с неравномерна приложимост

Polygenic Risk Scores (PRS) се разглеждат като един от най-перспективните инструменти за индивидуализирана превенция. Работите на Chatterjee, Pharoah, Visscher и други авторски колективи показват, че ком-

бинирането на множество генетични варианти може да подобри оценката на риска при някои чести онкологични заболявания, особено рак на гърдата, простатата и колоректален рак.

Въпреки това PRS не решават фундаменталния проблем на онкологичната причинност. Те показват вероятност, но не обясняват напълно защо даден индивид развива рак, а друг — не. Освен това повечето геномни бази данни са изградени предимно върху популации с европейски произход, което ограничава приложимостта на резултатите при други етнически и социални групи.

Критичният риск е, че PRS могат да задълбочат здравните неравенства, ако бъдат въведени в клиничната практика без адекватна социална, етническа и здравносистемна валидизация. Съвременни обзори подчертават, че основното предизвикателство вече не е само техническото изчисляване на PRS, а доказването на тяхната клинична полезност и мащабно приложение в здравни системи с ограничени ресурси.

Следователно остава отворен въпросът: **дали генетичната стратификация ще доведе до по-справедлива превенция, или до нова форма на биомедицинско неравенство?**

3. Real-world data: повече данни, но не непременно повече истина

Интеграцията на real-world data (RWD) и real-world evidence (RWE) е друга водеща насока в съвременната онкоепидемиология. Тези данни включват електронни здравни досиета, регистри, застрахователни бази, пациентски репортирани резултати и данни от ежедневната клинична практика.

Corrigan-Curay, Sacks и Woodcock разглеждат RWE като важен инструмент за оценка на безопасността и ефективността на лекарствата извън строго контролираните условия на клиничните изпитвания. Но критичният проблем е, че реалните данни не са автоматично реално знание. Те често са непълни, неравномерно структурирани, зависими от качеството на здравната документация и силно повлияни от социалния достъп до медицинска грижа.

Например пациентите, които по-често попадат в електронни регистри и специализирани центрове, не са задължително представителни за цялата популация. Така RWD може да възпроизведе същите неравенства, които претендира да измерва.

Следователно едно от големите неизвестни е: **как да разграничим реалните клинични закономерности от артефактите, произведени от здравната система, документацията и социалния достъп?**

4. Ракът като динамичен и еволюционен процес

Класическата епидемиология често разглежда рака чрез линейна схема: експозиция → мутация → диагноза → изход. Съвременната онкология обаче все по-често го разбира като еволюционен и стохастичен процес.

Още Peter Nowell формулира концепцията за клоналната еволюция на туморите, според която туморната прогресия е резултат от генетична нестабилност, селекция и поява на по-агресивни клетъчни субпопулации. По-късно Greaves и Maley развиват тази перспектива, описвайки рака като процес на клонална експанзия, генетична диверсификация и селекция в рамките на тъканна екосистема.

Тази перспектива променя основното разбиране за причинността. Ракът не е просто резултат от единична причина, а от множество натрупващи се, конкуриращи се и понякога случайни събития. Това означава, че прогнозата никога не може да бъде напълно детерминистична.

Тук се появява едно от най-съществените неизвестни: **до каква степен можем да предскажем индивидуалната туморна еволюция, когато самата тя включва случайност, селекция и терапевтично индуцирана резистентност?**

5. Персонализирана превенция: между прецизност и свръхмедикализация

Концепцията за precision prevention обещава по-прецизно насочване на скрининг, профилактика и интервенции според индивидуален или групов риск. Тя комбинира генетични фактори, поведение, експозиции, възраст, пол, социална среда и фамилна анамнеза.

На теория това позволява по-ефективно използване на ресурсите: по-интензивен скрининг за високорисковите групи и избягване на ненужни интервенции при нискорисковите. На практика обаче възникват няколко критични проблема.

Първо, рискът е вероятност, а не диагноза. Второ, прекалено агресивната стратификация може да доведе до тревожност, свръхдиагностика и ненужно лечение. Трето, персонализираната превенция може да измести вниманието от структурните причини за рак — бедност, трудови експозиции, замърсяване, достъп до храна и здравни услуги — към индивидуална отговорност.

Следователно неясният въпрос е: **дали precision prevention ще бъде инструмент за обществено здраве, или ще се превърне в елитна технология за групи с висок достъп до медицина?**

6. Социално-биологична интеграция: как обществото „влиза“ в биологията

Една от най-важните критични насоки е социално-биологичната интеграция. Nancy Krieger, чрез ecosocial theory, показва, че социалните неравенства не са външен фон на болестта, а се „въплъщават“ биологично чрез хроничен стрес, възпаление, ендокринни промени, епигенетични механизми и различен достъп до защита и лечение.

Този подход е особено важен за онкологията, защото ракът често се представя като молекулярно заболяване, докато социалните условия се разглеждат като вторични. Ecosocial теорията обръща тази логика: молекулярните промени не са отделени от социалния свят, а често са негов биологичен отпечатък.

Критичното неизвестно тук е: **как точно бедността, дискриминацията, хроничният стрес и екологичната несправедливост се превръщат в измерими канцерогенни процеси?**

7. Големи данни, изкуствен интелект и рискът от нов позитивизъм

Съвременната онкоепидемиология все повече използва машинно обучение, прогнозни алгоритми и големи бази данни. Тези инструменти могат да откриват модели, които класическите методи пропускат. Но те създават и нови методологични рискове.

Първият риск е алгоритмичната непрозрачност — моделите могат да предсказват, без да обясняват. Вторият е възпроизвеждането на пристрастия — ако данните са социално изкривени, алгоритъмът ще възпроизведе тези изкривявания. Третият е фалшивата сигурност — големият обем данни може да създаде впечатление за обективност, без реално да гарантира причинно разбиране.

В този контекст предупрежденията на John Ioannidis остават особено актуални. Той подчертава, че вероятността едно научно твърдение да бъде вярно зависи от статистическата мощ, пристрастията, броя на тестваните хипотези и гъвкавостта на анализа.

Следователно въпросът не е само дали имаме повече данни, а: **дали имаме по-добри теории, по-строги методи и по-прозрачна интерпретация?**

Заключение: какво все още не знаем за рака?

Съвременната онкологична епидемиология безспорно се развива към по-интегративна, молекулярна, социална и прогностична наука. Но този напредък разкрива и нови граници на незнанието.

Все още не знаем достатъчно:

- защо една и съща експозиция води до рак при едни индивиди, но не и при други;
- кои молекулярни маркери имат реална прогностична стойност;
- как да приложим генетичната стратификация без задълбочаване на неравенствата;
- как да различим причинност от корелация в големи данни;
- как социалните условия се превръщат в биологичен риск;
- как да предвидим еволюцията на тумора и терапевтичната резистентност;
- как да балансираме ранното откриване със свръхдиагностиката.

Затова бъдещето на онкологичната епидемиология не е само в натрупването на повече данни, а в критичното им тълкуване. Ракът остава едновременно биологичен, социален, еволюционен и политически феномен. Истинският научен напредък ще зависи от способността да се свържат тези равнища, без да се редуцира сложността на заболяването до един-единствен механизъм.

Литература

1. Boffetta, P. (2000). Molecular epidemiology.

2. Perera, F. P. (2000). Molecular epidemiology: On the path to prevention?

3. Chatterjee, N., Pharoah, P., Visscher, P., et al. — изследвания върху polygenic risk scores.

4. Corrigan-Curay, J., Sacks, L., & Woodcock, J. (2018). Real-world evidence and real-world data.

5. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations.

6. Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer.

7. Michor, F., Iwasa, Y., & Nowak, M. A. — математически модели на туморна еволюция.

8. Krieger, N. — ecosocial theory and embodiment.Ioannidis, J. P. A. (2005). Why most published research findings are false.

ГЕНЕТИКАТА НА РАКА В КРИЗА:

Върху нерешените въпроси и новите парадигми в канцерогенезата

В диалог с идеите на:

Peter C. Nowell, Bert Vogelstein, Alfred G. Knudson, Carlo M. Croce, Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg, Mina J. Bissell, Christoph Lengauer, P. C. W. Davies, Charles Swanton

Доминиращият генетичен модел на рака не предлага адекватно обяснение за ключови феномени като туморна пластичност, метастатична латентност, терапевтична резистентност и обратимост на злокачествения фенотип.

Ракът **не може повече да бъде разглеждан като линейно следствие от акумулация на мутации**, а като

системно нарушение на клетъчната организация и регулация, в което генетичните изменения са само един от пластовете.

Клоналната еволюция – работещ модел или концептуален компромис?

Класическа позиция

Nowell (1976) формулира модела на клонална еволюция, който по-късно е развит от Vogelstein и Lengauer чрез геномни анализи на колоректален карцином. Според този модел ракът е резултат от селекция на клетки с мутации, осигуряващи растежно предимство.

Какво означава „клонална еволюция“ при тумори?

Клоналната еволюция е класичен модел в биологията на рака, според който туморните клетки преминават през **адаптивен процес на генетична диверсификация и естествен подбор** вътре в тъканната среда на организма. Това означава, че:

1. **Туморът е произлязъл от една „първична“ клетка**, която е натрупала мутации.
2. В хода на растежа нови мутации се появяват във внукови клетки, които имат селективно предимство (например по-бърз растеж, устойчивост на терапия и др.).
3. **Подборът на тези клонове определя прогресията на тумора**, създавайки сложна клонална структура (“клонална архитектура”) и хетерогенност.

Основният автор и исторически контекст

Peter C. Nowell (1976)

- В своята класическа работа „**The clonal evolution of tumor cell populations**“ Peter Nowell поставя основите на концепцията, че **раковият тумор се развива чрез стъпаловидни генетични промени и селекция на „по-фит“ клонове**.
- Моделът на Nowell обаче **не дава механистично обяснение за това как и защо първичните мутации, които стартират туморогенезата, възникват** — тоест **инициацията** на тумора остава извън рамките на този модел. (Това е често обсъждан критичен аспект на теорията.)

По-нови автори, които развиват и разширяват идеята

Mel Greaves & Carlo C. Maley

- В прегледна статия „**Clonal evolution in cancer**“ (Nature, 2012) Greaves и Maley разширяват класицизма на Nowell, като описват как **клоналната еволюция обяснява динамиката на прогресиращи тумори**, особено хетерогенността и адаптацията към терапията.
- Те акцентират върху това, че клоналното разнообразие и селекция могат да обяснят защо напреднали тумори са толкова трудни за контрол, но **не разглеждат детайлно ранните събития на туморогенеза**.

Lauren M. F. Merlo, John W. Pepper, Brian J. Reid & Carlo C. Maley

- В прегледа „**Cancer as an evolutionary and ecological process**“ (Nature Reviews Cancer, 2006) авторите разглеждат рака като *екосистема от еволюиращи клонове*.
- Те също така отбелязват, че се нуждаем от повече знания за **ранните мутационни събития**, за да разберем как започва туморът.

Защо моделът *не обяснява* инициацията на тумора?

Моделът на клоналната еволюция е силен и полезен за обяснение на:

Как се развиват и разпространяват клоновете в напреднали тумори
Защо съществува генетична хетерогенност вътре в тумора
Защо туморите стават резистентни на терапии

Но:

Не дава цялостен механизъм за това как и защо първите туморни мутации възникват в нормалната тъкан
Не адресира генетични, епигенетични и микросредови фактори, които *инициират* туморогенезата

Това е причината много съвременни изследователи да разглеждат и други модели - например *тъкънното поле на теорията*, *епигенетични промени* и *организмизация на тъканите* - за да запълнят тази „първа стъпка“ в развитието на рак.

Примери за други подходи към инициацията

Теории, които описват началните генетични и епигенетични промени преди клинично откриваемия тумор

- Модели за взаимодействие клетка-микросреда
- Еволюционни и развойни подходи, които включват организация на тъканите преди мутация

Това са направленията, които **запълват празнината, оставена от клоналната еволюция по отношение на инициацията на тумора**.

1. Теории за началните генетични и епигенетични промени преди клинично откриваемия тумор

1.1. Теория за мултистепенната туморогенеза (Multi-step carcinogenesis)

Основна идея

Туморът възниква след **натрупване на поредица от генетични изменения**, които постепенно трансфор-

мират нормалната клетка в злокачествена. Тези промени **предхождат клиничната манифестация с години или десетилетия**.

Основни автори

- **Armitage & Doll (1954)** – статистически модел на честотата на рака с възрастта
- **Bert Vogelstein & Eric Fearon (1990)** – модел за колоректален карцином

Принос

- Показва, че **инициацията е дълъг, латентен процес**
- Подчертава ролята на **ранни драйвър-мутации** (например APC, TP53)

Ограничение

- Фокусира се почти изцяло върху **генетични мутации**, без да обяснява защо те възникват точно в дадена тъкан

1.2. Епигенетична теория за туморната инициация

Основна идея

Ракът може да започне **без първична генна мутация**, чрез **епигенетични промени**, които променят експресията на гени, контролиращи пролиферацията и диференциацията.

Основни автори

- **Andrew Feinberg & Bert Vogelstein (1983)** – първи доказателства за глобална ДНК хипометилация при рак
- **Feinberg, Tycko (2004)** – епигенетична нестабилност като ранно събитие

Ключови механизми

- ДНК метилация
- Хистонови модификации
- Загуба на клетъчна идентичност

Значение

- Обяснява защо **клетки могат да придобият туморен фенотип преди появата на мутации**
- Свързва рака с **развойни програми**

1.3. Теория за „field cancerization“ (полева канцеризация)

Основна идея

Големи участъци от тъканта могат да бъдат **предварително „подготвени“** чрез генетични и епигенетични промени, което увеличава вероятността от възникване на тумор.

Основни автори

- **Slaughter, Southwick & Smejkal (1953)** – карциноми на устната кухина
- **Braakhuis et al. (2003)** – молекулярно развитие на концепцията

Принос

- Показва, че инициацията не е събитие в единична клетка, а **процес на ниво тъкан**

2. Модели за взаимодействие клетка–микросреда

2.1. Теория за туморната микросреда

Основна идея

Клетките не стават злокачествени изолирано — **микросредата (строма, имунни клетки, ECM)** активно участва в инициацията.

Основни автори

- **Harold Dvorak (1986)** – „Tumors are wounds that do not heal“
- **Douglas Hanahan & Robert Weinberg (2000, 2011)** – Hallmarks of Cancer

Механизми

- Хронично възпаление
- Промяна в извънклетъчния матрикс
- Сигнални пътища (TGF-β, Wnt, Notch)

Значение

- Показва, че **нормални клетки могат да станат туморогенни в патологична среда**

2.2. Стромално-индуцирана канцерогенеза

Основна идея

Първичните промени могат да възникнат **в стромата**, а не в епителните клетки.

Основни автори

- **Mina Bissell** – концепция за „динамична реципрочност“
- **Barcellos-Hoff & Ravani (2000)** – радиационно променена строма

Принос

- Оспорва идеята, че мутацията в епитела е задължително първото събитие

3. Еволюционни и развойни подходи, включващи организацията на тъканите преди мутация

3.1. Tissue Organization Field Theory (TOFT)

Основна идея

Ракът е **нарушение на тъканната организация**, а не просто резултат от клетъчни мутации.

Основни автори

- Carlos Sonnenschein & Ana Soto

Основни твърдения

- Клетъчната пролиферация е *базово състояние*
- Нормалната тъкан потиска туморния фенотип
- Мутациите са вторични, не първопричина

Значение

- Радикална алтернатива на соматичната мутационна теория

3.2. Развойно-еволюционен (Evo-Devo) подход

Основна идея

Ракът възниква чрез **реактивация на ембрионални програми** в зрели тъкани.

Основни автори

- **Pier Paolo Pandolfi**
- **Greaves (2018)** – ракът като „атавистично състояние“

Примери

- EMT (епително-мезенхимален преход)
- Загуба на диференциация

4. Обобщаваща концептуална рамка

Подход	Какво обяснява
Генетични теории	Натрупване на драйвър-мутации
Епигенетични модели	Ранни обратими промени
Микросреда	Контекст и селекция
TOFT / Evo-Devo	Организацията преди мутация

Кратък списък на авторите на ключови публикации

Автори	Година	Основен принос
Peter C. Nowell	1976	Основоположник на модела на клонална еволюция в рак
Mel Greaves & Carlo C. Maley	2012	Съвременен преглед на клоналната еволюция в прогресиращи тумори
Merlo, Pepper, Reid & Maley	2006	Представя рака като еволюционен и екологичен процес на ниво клонове

Мутациите са необходими за стабилизиране на злокачествеността, но не и за нейното възникване.

Провалът на дихотомията „драйвър–пасажер“ в съвременната онкология

1. Въведение

През последните десетилетия молекулярната онкология е доминирана от концепцията за **драйвърни и пасажерни мутации**, възникнала в рамките на соматичната мутационна теория за рака. Тази дихотомия предполага, че развитието и прогресията на тумора се задвижват от ограничен брой ключови генетични изменения („драйвъри“), докато останалите мутации са функционално неутрални („пасажери“). Въпреки аналитичната си полезност, натрупващите се емпирични данни и концептуални критики показват, че този модел не успява да осигури адекватно обяснение за причинността и инициацията на рака.

2. Доминиращата хипотеза за драйвърните мутации

Концепцията за драйвърните мутации се утвърждава като водеща парадигма в молекулярната онкология в края на XX и началото на XXI век, паралелно с развитието на високопроизводителното секвениране и мащабните международни проекти за анализ на ракови геноми. Основополагащ принос за формулирането на тази теория имат изследванията на Bert Vogelstein, Kenneth Kinzler, Michael Stratton и техните сътрудници, които систематизират разграничението между „driver" и „passenger" мутации. Според тази концепция драйвърните мутации представляват генетични изменения, които предоставят селективно еволюционно предимство на туморните клетки, стимулирайки неконтролирана пролиферация, избягване на апоптоза, геномна нестабилност и инвазия в околните тъкани.

В класическата си формулировка теорията приема, че канцерогенезата е резултат от постепенно натрупване на ограничен брой критични мутации в специфични гени, обозначавани като онкогени и тумор-супресорни гени. Vogelstein и сътр. демонстрират тази последователност чрез модела на колоректалния карцином, при който трансформацията от нормален епител към аденом и впоследствие към карцином се свързва с последователни мутации в APC, KRAS, TP53 и други ключови гени. Този модел поставя основата на разбирането, че ракът може да бъде описан като генетично заболяване, породено от дискретни молекулярни събития.

Допълнително развитие на теорията настъпва след публикуването на мащабни проекти като The Cancer Genome Atlas (TCGA) и International Cancer Genome Consortium (ICGC), които показват, че различните тумори съдържат хиляди соматични мутации, но само ограничена част от тях имат функционално значение за туморния растеж. Stratton, Campbell и Futreal формулират идеята, че повечето мутации са „пасажерни" (passenger mutations), т.е. биологично неутрални, докато малък брой „драйвърни" изменения определят селективната еволюция на неопластичния клон. Това разграничение става фундаментално за развитието на съвременната прецизна онкология.

В рамките на тази парадигма ракът се разглежда като заболяване с относително ясно дефинирано причинно ядро, съставено от ограничен набор гени и сигнални пътища. Предполага се, че нарушаването на тези молекулярни механизми е необходимо и до голяма степен достатъчно условие за възникването и поддържането на злокачествения фенотип. Тази концепция води до разработването на таргетни терапии, насочени към конкретни молекулярни дефекти. Типични примери са инхибиторите на BCR-ABL при хронична миелоидна левкемия, HER2-насочената терапия при карцином на млечната жлеза и EGFR-инхибиторите при белодробен карцином. Успехът на тези терапии укрепва убеждението, че идентифицирането на ключовите драйвърни мутации може да позволи индивидуализирано лечение, съобразено с молекулярния профил на пациента.

Наред с безспорния си принос, теорията за драйвърните мутации среща и сериозни критики. Част от изследователите подчертават, че тя налага силно редукционистка интерпретация на рака, свеждайки сложната биологична организация на тумора до ограничен набор от генетични изменения. Все по-ясно се установява, че туморната еволюция не се определя единствено от мутационния профил, а включва динамични взаимодействия между епигенетични механизми, туморна микросреда, метаболитни промени, имунен отговор и клетъчна пластичност. Освен това множество тумори демонстрират значителна вътреклонална хетерогенност, при която различни клетъчни популации в рамките на един и същ тумор притежават различни драйвърни изменения. Това поставя под въпрос идеята за единно причинно ядро и показва, че ракът представлява сложна еволюционна екосистема, а не просто линейна последователност от мутации.

Съвременните изследвания все по-често интегрират теорията за драйвърните мутации с по-широки системни модели на канцерогенезата. Вместо да се разглеждат като единствена причина за рака, драйвърните мутации се интерпретират като част от многопластова мрежа от молекулярни и клетъчни взаимодействия. По този начин съвременната онкология постепенно преминава от строго ген-центричен модел към интегративен подход, който включва геномни, епигенетични, екологични и еволюционни фактори.

Литература

1. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., et al. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. New England Journal of Medicine, 319(9), 525–532.

2. Vogelstein, B., Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. Nature Medicine, 10(8), 789–799.

3. Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724.

4. Futreal, P. A., Coin, L., Marshall, M., et al. (2004). A census of human cancer genes. Nature Reviews Cancer, 4(3), 177–183.

5. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

6. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

7. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194(4260), 23–28.

8. TCGA Research Network. (2013). The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. Nature Genetics, 45(10), 1113–1120.

3. Контекстуалната зависимост на „драйвърния" статус

Един от най-съществените теоретични проблеми на класическата дихотомия „driver–passenger" е предположението, че драйвърният статус представлява стабилно и универсално свойство на определени мутации или гени. Съвременните изследвания в областта на еволюционната онкология, туморната екология и системната биология обаче показват, че ефектът на дадена

мутация е силно контекстуално зависим. Една и съща генетична промяна може да бъде онкогенна в определена тъкан или клетъчна среда, но функционално неутрална — или дори неблагоприятна — в друга.

Тази концепция постепенно измества традиционния ген-центричен модел на канцерогенезата и поставя акцент върху динамичното взаимодействие между мутациите, клетъчната среда и еволюционния натиск. Greaves и Maley подчертават, че селективното предимство на дадена мутация не е нейно вътрешно и неизменно свойство, а възниква в резултат на специфични екологични и тъканни условия. Според тях ракът трябва да се разглежда като процес на дарвинова еволюция в сложна биологична екосистема, при която клетъчните клонове непрекъснато взаимодействат помежду си и със заобикалящата ги микросреда.

Особено показателни са наблюденията, че мутации, считани за класически драйвъри в един тип тумори, могат да липсват или да бъдат биологично незначими в други. Например мутации в BRAF, особено варианта V600E, играят централна роля при меланома, където активират MAPK сигналния път и стимулират клетъчната пролиферация. Същата мутация обаче има различно биологично значение при колоректален карцином, където терапевтичният отговор към BRAF-инхибитори е значително по-слаб поради компенсаторна активация на EGFR-сигнализацията. Това показва, че ефектът на мутацията не може да бъде разбран изолирано от регулаторната мрежа и тъканния контекст.

Контекстуалната зависимост се проявява и по отношение на епигенетичното състояние на клетката. Епигенетичните механизми — метилиране на ДНК, модификации на хистоните и ремоделиране на хроматина — могат значително да променят функционалния ефект на една и съща мутация. Изследванията показват, че някои онкогенни изменения водят до трансформация само когато клетката се намира в специфично диференциационно състояние. Така например активиращи мутации в KRAS могат да индуцират неопластична трансформация в определени стволови или прогениторни клетки, но да останат без съществен ефект в терминално диференцирани клетки. Това предполага, че клетъчната идентичност е критичен фактор за онкогенния потенциал на мутациите.

Допълнително усложнение внася туморната микросреда, включваща фибробласти, имунни клетки, съдова мрежа, екстрацелуларен матрикс и възпалителни медиатори. Все повече данни показват, че микросредата не е пасивен фон, а активен участник в туморната еволюция. Определени мутации могат да осигурят селективно предимство само при наличие на хронично възпаление, хипоксия или имуносупресивна среда. В други случаи същите изменения могат да останат латентни или функционално незначими. Hanahan и Weinberg отбелязват, че туморният фенотип възниква от взаимодействието между генетичните промени и „поддържащите характеристики“ на микросредата, а не единствено от автономни клетъчни мутации.

Особено важен аргумент срещу идеята за универсални драйвърни мутации е феноменът на вътреклоналната хетерогенност. Секвенирането на единични клетки показва, че различни региони на един и същ тумор могат да съдържат различни мутационни профили и отделни еволюционни линии. Това означава, че мутация, която действа като драйвър в една клетъчна популация, може да бъде второстепенна или напълно неутрална в друга. Следователно драйвърният статус не е абсолютна категория, а динамично отношение между мутацията и конкретния селективен контекст.

Тези наблюдения поставят под въпрос линейната причинност, заложена в класическия модел на канцерогенезата. Вместо проста последователност „мутация → тумор“, съвременните модели описват рака като нелинеен, адаптивен и многокомпонентен процес. Мутациите функционират в рамките на сложни мрежи от взаимодействия, при които биологичният ефект зависи от множество взаимосвързани фактори. Това постепенно води до преход от редукционистка към системна и еволюционна интерпретация на рака.

Контекстуалният характер на драйвърния статус има и значителни клинични последици. Той обяснява защо пациенти със сходни мутации често реагират различно на една и съща терапия. Наличието на конкретна драйвърна мутация не гарантира терапевтичен успех, тъй като ефектът ѝ зависи от съпътстващите генетични изменения, епигенетичния профил и характеристиките на микросредата. Това налага развитието на по-интегративни модели на персонализирана медицина, които включват не само геномни данни, но и анализ на тъканната организация, имунния контекст и еволюционната динамика на тумора.

Литература

1. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

2. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194(4260), 23–28.

3. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

4. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558.

5. Marusyk, A., Almendro, V., Polyak, K. (2012). Intra-tumour heterogeneity: A looking glass for cancer? Nature Reviews Cancer, 12(5), 323–334.

6. Polyak, K. (2011). Heterogeneity in breast cancer. Journal of Clinical Investigation, 121(10), 3786–3788.

7. Junttila, M. R., de Sauvage, F. J. (2013). Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. Nature, 501(7467), 346–354.

8. Burrell, R. A., McGranahan, N., Bartek, J., Swanton, C. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature, 501(7467), 338–345.

9. Feinberg, A. P., Koldobskiy, M. A., Göndör, A. (2016). Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. Nature Reviews Genetics, 17(5), 284–299.

4. Наличие на „драйвърни“ мутации в нормални и доброкачествени тъкани

Едно от най-сериозните предизвикателства пред класическата теория за драйвърните мутации идва от съвременните изследвания върху генетичния състав на нормални човешки тъкани. Дълго време се приемаше, че мутации в гени като **TP53, NOTCH1, KRAS, PIK3CA, BRAF** и други са пряко свързани със злокачествена трансформация. Новите данни от дълбоко секвениране обаче показват, че подобни мутации могат да бъдат широко разпространени и в напълно морфологично нормални тъкани.

Проучванията на **Iñigo Martincorena** и сътрудници имат ключово значение за тази промяна в разбирането. В изследване върху нормална човешка кожа авторите показват, че голяма част от клетките в здрав епидермис носят соматични мутации, включително в гени, традиционно свързвани с плоскоклетъчен карцином. Особено важен е фактът, че тези мутации не са единични случайни събития, а често формират клонални разраствания, което означава, че определени мутантни клетки придобиват селективно предимство и се размножават в рамките на нормалната тъкан.

Подобни резултати са наблюдавани и в нормален езофагеален епител. Martincorena и съавтори установяват, че с възрастта хранопроводът се превръща в „мозайка“ от мутантни клонове, някои от които съдържат мутации в добре познати ракови гени като **NOTCH1, TP53, FAT1** и други. Особено показателно е, че мутации в **NOTCH1** се срещат изключително често в нормалния езофагеален епител и в някои случаи дори по-често, отколкото в съответните злокачествени тумори. Това поставя под въпрос автоматичното приравняване на дадена мутация с ракова трансформация.

Тези данни показват, че наличието на „драйвърна“ мутация не е достатъчно условие за възникване на рак. Ако една и съща мутация може да съществува години наред в нормална тъкан, без да доведе до инвазия, метастазиране или злокачествен фенотип, тогава нейният причинен статус трябва да бъде прецизиран. Тя може да бъде необходима в определени случаи, но не е универсално достатъчна. Това означава, че драйвърният ефект зависи от допълнителни фактори — тъканен контекст, възраст, възпаление, епигенетично състояние, имунен контрол, микросреда и наличие на други генетични или хромозомни изменения.

Особено важен е феноменът на **клоналната експанзия в нормални тъкани**. Той показва, че селективното предимство само по себе си не е равнозначно на злокачественост. Една мутация може да позволи на клетъчен клон да се разшири локално, без този клон да придобие пълния набор от свойства, характерни за рака. Така се разкрива съществена разлика между „клонална успешност“ и „злокачествена трансформация“. Клетките могат да бъдат еволюционно успешни в рамките на нормалната тъкан, но все още да бъдат ограничени от архитектурата на епитела, имунния надзор, клетъчната конкуренция или липсата на допълнителни мутационни събития.

Това наблюдение е особено важно за критиката на редукционисткия модел на канцерогенезата. Ако ракът се обясняваше единствено чрез наличие на няколко ключови драйвърни мутации, тогава откриването на такива мутации в нормални тъкани би трябвало да означава висок риск от непосредствена злокачествена трансформация. На практика обаче това не се наблюдава. Нормалните тъкани могат да съдържат множество клонове с раково-асоциирани мутации, без индивидът да развие рак. Това показва, че канцерогенезата не е механично следствие от отделна мутация, а резултат от сложна комбинация от мутационни, епигенетични, тъканни и екологични условия.

Сходни изводи произтичат и от изследванията върху **клоналната хематопоеза**, при която възрастни индивиди без хематологично заболяване могат да носят клонове с мутации в гени като **DNMT3A, TET2, ASXL1** и **TP53**. Тези мутации повишават риска от бъдещи заболявания, включително левкемии и сърдечно-съдови усложнения, но в повечето случаи не водят директно до рак. Това отново показва, че мутациите създават предразположение или потенциал, но не определят неизбежен патологичен резултат.

Следователно понятието „драйвърна мутация“ трябва да се разбира не като абсолютно свойство на даден генетичен вариант, а като контекстуална и вероятностна характеристика. Мутацията може да бъде драйвър в един биологичен контекст, но неутрална или ограничено полезна в друг. Нейният ефект зависи от това дали средата позволява на мутантния клон да премине отвъд локалната експанзия и да придобие ключовите характеристики на злокачествеността — инвазия, избягване на имунен контрол, ангиогенеза, метастатичен потенциал и терапевтична резистентност.

Така наличието на драйвърни мутации в нормални и доброкачествени тъкани подкопава детерминистичната интерпретация на раковия геном. То не отрича значението на тези мутации, но изисква тяхната роля да бъде преосмислена. Вместо да се разглеждат като самостоятелни и достатъчни причини за рак, те трябва да се интерпретират като част от по-широк процес на тъканна еволюция, при който злокачествената трансформация възниква само при определено съчетание на генетични изменения, клетъчна пластичност, микросреда и селективен натиск.

Литература

1. Martincorena, I., Roshan, A., Gerstung, M., et al. (2015). High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science, 348(6237), 880–886.

2. Martincorena, I., Fowler, J. C., Wabik, A., et al. (2018). Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science, 362(6417), 911–917.

3. Martincorena, I. (2019). Somatic mutation and clonal expansions in human tissues. Genome Medicine, 11, 35.

4. Yizhak, K., Aguet, F., Kim, J., et al. (2019). RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. Science, 364(6444), eaaw0726.

5. Jaiswal, S., Fontanillas, P., Flannick, J., et al. (2014). Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. New England Journal of Medicine, 371(26), 2488–2498.

6. Genovese, G., Kähler, A. K., Handsaker, R. E., et al. (2014). Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. New England Journal of Medicine, 371(26), 2477–2487.

7. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194(4260), 23–28.

8. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

9. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

5. Агресивни тумори без ясно дефинирани драйвъри

Съществено предизвикателство пред класическата теория за драйвърните мутации представлява съществуването на клинично агресивни неоплазми, при които липсват ясно идентифицируеми „канонични" драйвърни изменения. Според доминиращата парадигма развитието на злокачествения фенотип би трябвало да бъде свързано с ограничен набор ключови мутации, които осигуряват селективно предимство и определят биологичното поведение на тумора. На практика обаче редица неоплазми демонстрират висока инвазивност, метастатичен потенциал и терапевтична резистентност, без да притежават очевидни мутации в класически онкогени или тумор-супресорни гени.

Този феномен поставя под въпрос идеята, че ракът винаги може да бъде редуциран до малък набор генетични „главни причини". Вместо това все повече данни сочат, че при определени тумори злокачественото поведение възниква чрез сложни, разпределени и динамични промени, които не могат лесно да бъдат локализирани в единични драйвърни гени.

Michael Stratton описва това явление чрез концепцията за „long tail" („дълга опашка") на раковите мутации. Според този модел повечето тумори не се определят само от няколко високочестотни драйвъри, а съдържат голям брой редки и нискочестотни изменения, всяко от които има ограничен индивидуален ефект. В съвкупност обаче тези изменения могат да формират функционални мрежи, способни да поддържат туморния фенотип. Така границата между „драйвърни" и „пасажерни" мутации постепенно се размива, тъй като множество редки варианти могат колективно да участват в туморната еволюция.

Особено показателни са туморите с висока геномна нестабилност, при които липсва доминираща мутация, но се наблюдават мащабни структурни промени — хромозомни пренареждания, делеции, дупликации, анеуплоидия и епигенетична дерегулация. Примери за това са някои форми на саркоми, овариални карциноми, тройно негативен карцином на млечната жлеза и глиобластом. Тези неоплазми често демонстрират изключително агресивно клинично поведение, въпреки че не съдържат универсално повтарящи се драйвърни изменения, сравними с BCR-ABL при хроничната миелоидна левкемия или EGFR мутации при определени белодробни карциноми.

Глиобластомът представлява особено важен пример. Въпреки интензивното геномно профилиране, при много пациенти не може да бъде идентифициран единен молекулярен драйвър, който да обясни високата инвазивност и терапевтична резистентност на тумора. Вместо това се наблюдава комбинация от множество нискочестотни изменения, епигенетични промени, клетъчна пластичност и силно адаптивна туморна микросреда. Това предполага, че агресивността може да възниква като emergent property — възникващо системно свойство — а не като пряк резултат от единична причинна мутация.

Сходен проблем се наблюдава при тройно негативния карцином на млечната жлеза (TNBC). За разлика от HER2-позитивните или хормонално зависимите тумори, при TNBC често липсват ясно таргетируеми драйвъри. Въпреки това тези неоплазми се характеризират с висока степен на метастатичност, бърза прогресия и значителна терапевтична резистентност. Геномният анализ разкрива силна хетерогенност и множество разпределени мутационни и епигенетични нарушения, без наличие на един доминиращ онкогенен механизъм.

Тези наблюдения подкрепят идеята, че канцерогенезата може да бъде резултат не само от специфични мутации, но и от глобална дестабилизация на клетъчните регулаторни системи. Все повече внимание се обръща на ролята на хромозомната нестабилност (chromosomal instability, CIN), нарушената тъканна архитектура, метаболитното препрограмиране и епигенетичната пластичност. Някои автори дори предполагат, че геномната дезорганизация сама по себе си може да бъде основен двигател на туморната еволюция, независимо от наличието на конкретни драйвърни мутации.

Допълнително усложнение представлява феноменът на функционалната конвергенция. Различни мутации могат да засягат различни гени, но да довеждат до сходен краен ефект върху клетъчните сигнални мрежи. Това означава, че два агресивни тумора могат да имат напълно различни мутационни профили, но сходно биологично поведение. Следователно причинността не се намира непременно на нивото на отделния ген, а на нивото на нарушените клетъчни функции и мрежови взаимодействия.

Тази перспектива променя и разбирането за терапевтичната резистентност. Ако туморът се поддържа от множество разпределени механизми, тогава блокирането на единичен молекулярен таргет често се оказва

недостатъчно. Именно това обяснява защо много агресивни неоплазми развиват бърза резистентност към таргетни терапии. Когато липсва централен драйвър, туморната система може да се адаптира чрез алтернативни сигнални пътища, епигенетично препрограмиране или селекция на резистентни клетъчни клонове.

Постепенно се оформя разбирането, че агресивността на рака не винаги произтича от наличието на малък брой „главни" мутации. В много случаи тя възниква от комплексното взаимодействие между геномна нестабилност, клетъчна пластичност, микросреда, имунна селекция и еволюционна динамика. Това подкопава строгата бинарна класификация „driver–passenger" и насочва съвременната онкология към по-системни модели на канцерогенезата.

Следователно съществуването на агресивни тумори без ясно дефинирани драйвъри поставя фундаментален въпрос пред класическата мутационна теория на рака: дали отделните драйвърни мутации са универсалната основа на злокачествеността, или представляват само една от възможните форми на биологична дестабилизация. Натрупващите се данни все по-убедително подкрепят второто разбиране и насочват към необходимостта от интегративен модел, в който ракът се разглежда като динамична и адаптивна система, а не като проста последица от ограничен набор генетични дефекти.

Литература

1. Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724.

2. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558.

3. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

4. Burrell, R. A., McGranahan, N., Bartek, J., Swanton, C. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature, 501(7467), 338–345.

5. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

6. Swanton, C. (2012). Intratumor heterogeneity: Evolution through space and time. Cancer Research, 72(19), 4875–4882.

7. Negrini, S., Gorgoulis, V. G., Halazonetis, T. D. (2010). Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 11(3), 220–228.

8. Boveri, T. (2008 reprint of original concepts). Concerning the origin of malignant tumours. Journal of Cell Science, 121(Suppl. 1), 1–84.

9. Verhaak, R. G. W., Hoadley, K. A., Purdom, E., et al. (2010). Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma. Cancer Cell, 17(1), 98–110.

10. Polyak, K. (2011). Heterogeneity in breast cancer. Journal of Clinical Investigation, 121(10), 3786–3788.

11. McGranahan, N., Swanton, C. (2017). Clonal heterogeneity and tumor evolution: Past, present, and the future. Cell, 168(4), 613–628.

6. Ретроспективният характер на понятието „драйвър"

Една от най-съществените философски и методологични критики към концепцията за драйвърните мутации е свързана с нейния ретроспективен характер. Въпреки че понятието „драйвър" предполага наличие на причинен механизъм, който активно задвижва канцерогенезата, идентифицирането на такива мутации в повечето случаи се извършва след формирането на тумора. На практика изследователите анализират вече съществуващи неоплазми, сравняват геномите на множество пациенти и чрез статистически методи определят кои мутации се срещат по-често от очакваното. Именно тези често повтарящи се изменения впоследствие се класифицират като „драйвърни".

Този подход е изключително продуктивен от практическа гледна точка, но същевременно поражда фундаментален епистемологичен проблем. От факта, че дадена мутация присъства често в напреднали тумори, не следва автоматично, че тя е била първопричина за тяхното възникване. Наблюдението на крайния резултат и реконструирането на предполагаемата причинна верига представлява форма на ретроспективно заключение, при което причинността се извежда от вече настъпило състояние.

Критиката на **Ana Soto** и **Carlos Sonnenschein** е особено влиятелна в това отношение. В рамките на тяхната **Tissue Organization Field Theory (TOFT)** те оспорват допускането, че генетичните изменения автоматично представляват първични причинни фактори на рака. Според тях голяма част от молекулярните анализи на туморите страдат от логическа грешка, при която корелацията се интерпретира като причинност. Ако определена мутация се открива често в туморни клетки, това показва статистическа асоциация, но не доказва, че именно тя е инициирала процеса на канцерогенеза.

От философска гледна точка този проблем е свързан с класическия въпрос за разликата между причинни и съпътстващи фактори. Възможно е дадена мутация да бъде следствие от вече съществуваща геномна нестабилност, а не неин първоначален източник. В такъв случай тя може да се натрупва систематично в туморите и въпреки това да не представлява основната причина за заболяването. Следователно честотата на една мутация не е достатъчен критерий за доказване на нейния причинен статус.

Този проблем става особено видим в контекста на мащабните проекти за секвениране на ракови геноми като TCGA и ICGC. Тези инициативи предоставят огромни количества данни за мутационните профили на различни неоплазми, но по своята същност те са предимно описателни и ретроспективни. Те регистрират какви мутации присъстват в даден тумор към момента на диагностициране, но не могат директно да реконструират последователността на събитията, довели до неговото възникване. В резултат на това съществува риск от смесване на ранни причинни изменения с

по-късно възникнали адаптивни промени.

Допълнително усложнение произтича от еволюционния характер на туморите. Според модела на клоналната еволюция, предложен от **Peter Nowell** и по-късно развит от **Greaves** и **Maley**, туморите представляват динамични популации от клетки, подложени на непрекъсната селекция. В такава система мутация, която първоначално е била биологично неутрална, може впоследствие да стане селективно изгодна вследствие на промени в микросредата, терапевтичния натиск или натрупването на други генетични изменения. Следователно нейното присъствие в крайния тумор не означава непременно, че тя е била причината за възникването му.

Съвременните анализи на вътреклоналната хетерогенност допълнително подкопават идеята за еднозначна причинност. Често различни региони на един и същ тумор съдържат различни мутационни профили и различни предполагаеми драйвъри. Това означава, че ретроспективното идентифициране на една доминираща мутация може да отразява моментна еволюционна доминация на определен клетъчен клон, а не непременно първоначалното събитие, довело до неоплазията.

Sonnenschein и Soto аргументират, че логиката на драйвърната теория често наподобява своеобразна форма на „обратна причинност". Вместо да се проследи експериментално как конкретна мутация поражда рак в естествен контекст, изследователите първо откриват мутацията в тумора и след това приемат, че тя е неговата причина. Според тях това представлява методологичен проблем, тъй като биологичните системи са силно комплексни и многокомпонентни, а причинността рядко може да бъде сведена до единичен молекулярен фактор.

Тази критика не означава, че драйвърните мутации са без значение или че нямат функционална роля в канцерогенезата. По-скоро тя подчертава необходимостта от разграничаване между **статистическа асоциация**, **функционално участие** и **първична причинност**. Една мутация може да бъде необходима за поддържането на тумора, без да е била събитието, което е инициирало заболяването. По същия начин тя може да предоставя селективно предимство на определен етап от еволюцията на тумора, но да не обяснява цялостния процес на канцерогенеза.

В отговор на тези ограничения все повече автори предлагат преминаване от строго ген-центрични модели към системни и много слоеви концепции за причинността в рака. В тези модели мутациите се разглеждат като част от сложна мрежа от взаимодействия, включваща тъканна организация, клетъчна комуникация, механични сили, епигенетични процеси, имунна регулация и екологични фактори. Причинността се разбира не като линейна последователност от събития, а като възникващо свойство на динамична биологична система.

Следователно ретроспективният характер на понятието „драйвър" представлява важна концептуална слабост на класическата мутационна теория на рака. Фактът, че дадена мутация се среща често в тумори, не е достатъчно доказателство, че тя е причинила заболяването. Натрупващите се данни показват, че канцерогенезата е много по-сложен процес, отколкото предполага линейната схема „мутация → тумор", и изисква модели, които могат да обяснят взаимовръзките между генетичните, клетъчните, тъканните и екологичните нива на биологична организация.

Литература

1. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (1999). The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation. New York: Springer.

2. Soto, A. M., Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer: A testable replacement for the somatic mutation theory. BioEssays, 33(5), 332–340.

3. Soto, A. M., Sonnenschein, C. (2014). One hundred years of somatic mutation theory of carcinogenesis: Is it time to switch? BioEssays, 36(1), 118–120.

4. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2020). Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. PLoS Biology, 18(4), e3000670.

5. Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724.

6. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558.

7. Nowell, P. C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science, 194(4260), 23–28.

8. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

9. Burrell, R. A., McGranahan, N., Bartek, J., Swanton, C. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature, 501(7467), 338–345.

10. Pearl, J., Mackenzie, D. (2018). The Book of Why. New York: Basic Books. (Полезен философски и методологичен източник относно разграничението между корелация и причинност.)

7. Концептуални последици и алтернативи

Натрупаните данни показват, че ракът не може да бъде адекватно обяснен чрез проста дихотомия между драйвърни и пасажерни мутации. Вместо това се очертава картина на **разпределена причинност**, в която генетични, епигенетични, тъканни и екологични фактори взаимодействат нелинейно.

8. Заключение

Дихотомията „драйвър–пасажер" представлява полезен аналитичен инструмент, но не и валидно обяснение за причинността в онкологията. Нейната неспособност да обясни контекстуалната зависимост, наличието на „драйвърни" мутации в нормални тъкани и агресивността на тумори без ясно дефинирани драйвъри показва необходимостта от концептуално раз-

ширяване отвъд редукционисткия генетичен модел.

Алтернативни подходи — като **теорията за организацията на тъканите (TOFT)**, екологичните модели на рака и еволюционно-развойните концепции — предлагат рамки, в които генетичните промени ще ги разгледаме като част от по-широк системен контекст, а не като първопричина.

Сравнение между драйвърния (соматично-мутационен) модел и теорията за организацията на тъканите (TOFT)

1. Въведение

Две фундаментално различни парадигми доминират съвременния дебат за произхода и природата на рака: **драйвърният модел**, изграден върху соматичната мутационна теория, и **теорията за организацията на тъканите (Tissue Organization Field Theory, TOFT)**. Докато първият разглежда рака като заболяване, причинено от натрупване на ключови генетични мутации в отделни клетки, вторият интерпретира рака като системно нарушение на тъканната архитектура и клетъчните взаимодействия. Това сравнение разкрива не само различия в биологичните обяснения, но и дълбоки философски несъгласия относно причинността, нивото на анализ и експерименталната интерпретация.

2. Онтологични предпоставки

2.1. Драйвърният модел

Драйвърният модел представлява доминиращата концептуална рамка на съвременната молекулярна онкология и е пряко свързан със соматичната мутационна теория на рака (Somatic Mutation Theory, SMT). Според този модел основната причина за канцерогенезата е натрупването на генетични изменения в отделни клетки, които постепенно придобиват селективни предимства спрямо нормалните клетки. В резултат на това възниква клонална експанзия на мутантни клетки, която в крайна сметка води до формирането на тумор.

В своята класическа форма драйвърният модел се основава на няколко фундаментални онтологични и биологични предпоставки, които определят начина, по който се интерпретират причините за рака.

Клетката като основна онтологична единица

Първото фундаментално допускане е, че клетката представлява основната единица на биологична организация и съответно основната единица на патологията. В рамките на този възглед причините за рака трябва да бъдат търсени преди всичко във вътрешните свойства на клетката, а не в организацията на тъканта или организма като цяло.

Тази перспектива има дълбоки исторически корени и може да бъде проследена до клетъчната патология на Rudolf Virchow през XIX век. Според нея всяко заболяване възниква в резултат на нарушения на клетъчно ниво. С развитието на молекулярната биология през XX век клетъчният редукционизъм постепенно се трансформира в молекулярен редукционизъм, при който основните причини за заболяванията започват да се търсят в генетичните и молекулярните механизми вътре в клетката.

В онкологията това означава, че туморът се разглежда като следствие от промени в отделни клетки, които постепенно губят нормалния контрол върху пролиферацията, диференциацията и клетъчната смърт. Тъканната организация, микросредата и междуклетъчните взаимодействия обикновено се разглеждат като вторични фактори, които могат да модифицират процеса, но не и да бъдат негов първичен източник.

Нормалното състояние на клетката като квазиквесцентност

Втората фундаментална предпоставка на драйвърния модел е, че нормалното състояние на повечето клетки е състояние на покой или квазиквесцентност. В тази рамка клетките не се разглеждат като спонтанно пролифериращи структури, а като единици, чието делене е активно потиснато от множество регулаторни механизми.

Понятието „квазиквесцентност“ описва състояние, при което клетката не се дели активно, но същевременно запазва способността си бързо да възобнови клетъчния цикъл при подходящи стимули. Тези клетки:

- обикновено се намират в G0-подобно състояние;
- не са необратимо арестирани;
- поддържат активен метаболизъм;
- запазват функционалната си специализация;
- могат бързо да навлязат отново в клетъчния цикъл;
- реагират на растежни фактори и външни сигнали;
- запазват способност за адаптация към промени в микросредата.

Тази концепция се подкрепя от класическите изследвания върху клетъчния цикъл на Pardee, Hartwell и Nurse, които демонстрират съществуването на множество контролни точки, ограничаващи навлизането в митоза.

В рамките на драйвърния модел клетъчната пролиферация се разглежда като процес, който изисква специално активиране чрез външни стимули. Следователно неконтролираното делене на раковите клетки се интерпретира като резултат от разрушаване на нормалните механизми на клетъчно задържане.

Пролиферацията като следствие от мутационно отключване

Третата основна предпоставка е, че клетъчната пролиферация възниква вследствие на мутационно отключване на растежните механизми.

Според този възглед нормалната клетка е подложена на множество ограничения, които предотвратяват спонтанното ѝ делене. Мутациите в ключови регулаторни гени постепенно премахват тези ограничения и позволяват автономна пролиферация.

Този модел е особено ясно формулиран в работите на Bert Vogelstein и Kenneth Kinzler. В техния модел на колоректалната канцерогенеза ракът възниква чрез последователно натрупване на мутации в ограничен набор гени, включително APC, KRAS, SMAD4 и TP53. Всяка нова мутация предоставя селективно предимство, което позволява по-нататъшно разрастване на клона.

По-късно Vogelstein и сътрудници формулират идеята, че повечето тумори се нуждаят от ограничен брой „драйвърни" събития, за да придобият основните характеристики на злокачествеността. Тези мутации засягат сигнални пътища, регулиращи:

- клетъчната пролиферация;
- апоптозата;
- репарацията на ДНК;
- диференциацията;
- клетъчния метаболизъм;
- клетъчната адхезия;
- взаимодействието с микросредата.

Ракът като заболяване на гените

Логично следствие от драйвърния модел е представата за рака като генетично заболяване на соматичните клетки.

Michael Stratton определя рака като еволюционно заболяване на генома, при което натрупването на драйвърни мутации води до селекция на все по-адаптирани клетъчни клонове. Според тази концепция основната причина за канцерогенезата се намира в генетичните изменения, докато останалите биологични фактори се разглеждат като вторични модулатори на процеса.

Това разбиране намира силна подкрепа в резултатите от мащабни проекти като:

- The Cancer Genome Atlas (TCGA);
- International Cancer Genome Consortium (ICGC);
- Pan-Cancer Atlas.

Тези инициативи идентифицират множество повтарящи се мутации в различни туморни типове и затвърждават убеждението, че ракът може да бъде разбран чрез систематично картографиране на генетичните дефекти.

Научни успехи на драйвърния модел

Драйвърният модел безспорно има значителни научни и клинични успехи. Именно той лежи в основата на съвременната прецизна онкология и разработването на таргетни терапии.

- Сред най-известните примери са:
- BCR-ABL при хронична миелоидна левкемия;
- HER2 при карцином на млечната жлеза;
- EGFR при недребноклетъчен белодробен карцином;
- ALK транслокации;
- BRAF V600E мутации при меланом.

Успехът на тези терапии предоставя силни доказателства, че поне при определени неоплазми конкретни генетични изменения играят централна роля за поддържането на туморния фенотип.

Концептуални ограничения

Въпреки огромния си принос, драйвърният модел среща и редица концептуални затруднения. Все повече изследвания показват, че:

- драйвърни мутации се срещат в нормални тъкани;
- агресивни тумори могат да съществуват без ясно дефинирани драйвъри;
- ефектът на мутациите е силно контекстуално зависим;
- туморната микросреда има активна причинна роля;
- епигенетичните и механобиологичните фактори често влияят върху канцерогенезата независимо от генетичните изменения.

Тези наблюдения не отхвърлят драйвърния модел, но показват, че той вероятно описва само част от биологичната реалност на рака и трябва да бъде интегриран в по-широка системна теория на канцерогенезата.

Литература

1. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., et al. (1988). Genetic alterations during colorectal tumor development. New England Journal of Medicine, 319(9), 525–532.

2. Vogelstein, B., Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. Nature Medicine, 10(8), 789–799.

3. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V. E., Zhou, S., Diaz, L. A., Kinzler, K. W. (2013). Cancer genome landscapes. Science, 339(6127), 1546–1558.

4. Stratton, M. R., Campbell, P. J., Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. Nature, 458(7239), 719–724.

5. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

6. Pardee, A. B. (1974). A restriction point for control of normal animal cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 71(4), 1286–1290.

7. Hartwell, L. H., Weinert, T. A. (1989). Checkpoints: Controls that ensure the order of cell cycle events. Science, 246(4930), 629–634.

8. Nurse, P. (2000). A long twentieth century of the cell cycle and beyond. Cell, 100(1), 71–78.

9. Weinberg, R. A. (2014). The Biology of Cancer (2nd ed.). Garland Science.

10. Greaves, M., Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

2.2. Tissue Organization Field Theory (TOFT)

Алтернативна концепция за произхода на рака

Tissue Organization Field Theory (TOFT) представлява една от най-цялостните алтернативи на доминиращата соматична мутационна теория (Somatic Mutation Theory, SMT) и на свързания с нея драйвърен модел на канцерогенезата. Теорията е разработена през последните три десетилетия от **Carlos Sonnenschein** и **Ana M. Soto** от Tufts University и предлага радикално различна интерпретация на биологичната природа на рака.

Докато драйвърният модел разглежда рака като заболяване на отделни клетки, породено от натрупването на генетични мутации, TOFT разглежда рака като нарушение на тъканната организация и междуклетъчните взаимодействия. Според авторите основният въпрос не е защо раковите клетки започват да се делят, а как нормалната тъкан успява да потиска присъщата способност на клетките да пролиферират.

Тази промяна на перспективата води до фундаментално различна онтология на канцерогенезата.

Тъканта като основна биологична единица

Първият основен постулат на TOFT е, че тъканта, а не отделната клетка, представлява основната единица на биологична организация.

Според Sonnenschein и Soto живите организми не могат да бъдат разбрани чрез изолирано изучаване на клетките. Всяка клетка функционира в контекста на сложна система от взаимодействия с други клетки, екстрацелуларен матрикс, механични сили, химични сигнали и пространствена организация.

В този смисъл тъканта представлява интегрирана биологична система със собствени регулаторни свойства, които не могат да бъдат сведени до характеристиките на отделните клетки.

Този възглед е близък до принципите на системната биология и концепцията за възникващите свойства (emergent properties), според които поведението на цялата система не може да бъде напълно обяснено чрез анализ на отделните ѝ компоненти.

Според TOFT нормалното състояние на организма не се поддържа от вътреклетъчни генетични програми, а от непрекъснатото взаимодействие между различните компоненти на тъканта.

Следователно ракът не започва непременно от „повредена клетка“, а може да възникне вследствие на нарушена организация на цялата тъканна система.

Пролиферацията като базово състояние на клетките

Вторият фундаментален постулат на TOFT е вероятно най-радикалното отклонение от класическата онкология.

Докато драйвърният модел приема, че нормалното състояние на клетките е покой (quiescence), а пролиферацията трябва да бъде активирана чрез външни сигнали, TOFT приема точно обратното:

Пролиферацията е естественото и базово състояние на всички клетки.

Sonnenschein и Soto извеждат този принцип от еволюционната история на живота. Според тях едноклетъчните организми по природа се размножават непрекъснато, когато условията позволяват. Следователно способността за делене не е нещо, което трябва да бъде „включвано“, а нещо, което в многоклетъчните организми трябва активно да бъде ограничавано.

В тази рамка въпросът не е:

„Какво кара клетката да започне да се дели?“

а по-скоро:

„Какво спира клетката да се дели постоянно?“

Според TOFT развитието на многоклетъчните организми е свързано с възникването на механизми за ограничаване на тази фундаментална тенденция към пролиферация.

Така нормалната тъкан функционира като система за непрекъснат контрол върху естествената способност на клетките да растат и да се размножават.

Тъканната организация като супресор на туморния фенотип

Третият централен принцип на TOFT е, че нормалната тъканна организация активно потиска развитието на туморния фенотип.

Според класическия модел мутациите пораждат раково поведение, което впоследствие определя структурата на тумора.

TOFT предлага обратната причинна логика:

нарушаването на тъканната архитектура предхожда и поражда раковото поведение.

В тази перспектива нормалната тъкан представлява

регулаторна система, която:

- контролира клетъчната пролиферация;
- поддържа клетъчната диференциация;
- регулира клетъчната миграция;
- осигурява правилна пространствена организация;
- координира междуклетъчната комуникация;
- поддържа морфологичната стабилност.

Когато тази организация бъде нарушена, клетките постепенно губят ограниченията, наложени от тъканта, и започват да проявяват характеристики на неопластично поведение.

Следователно ракът се разглежда като заболяване на тъканното поле (tissue field disease), а не като заболяване на отделна клетка.

Експериментални доказателства в подкрепа на TOFT

Един от най-силните аргументи на Sonnenschein и Soto произтича от експерименти, при които раковите клетки могат да възстановят нормален фенотип след поставяне в подходяща микросреда.

Изследванията на Mina Bissell и сътрудници показват, че клетки от карцином на млечната жлеза могат да възстановят почти нормално поведение, когато бъдат поставени в триизмерна матрица, възпроизвеждаща нормалната тъканна архитектура.

Подобни резултати са наблюдавани и в класическите експерименти на Barry Pierce, който демонстрира, че клетки от тератокарцином могат да участват в нормално ембрионално развитие след въвеждане в бластоциста на мишка.

Тези наблюдения предполагат, че злокачественият фенотип не винаги е необратимо програмиран в генома на клетката и че контекстът може да бъде определящ фактор за клетъчното поведение.

Ролята на микросредата

TOFT поставя особено силен акцент върху туморната микросреда.

Според теорията взаимодействията между:

- епителни клетки;
- стромални клетки;
- фибробласти;
- имунни клетки;
- съдова система;
- екстрацелуларен матрикс;

са основните регулатори на тъканното поведение.

Нарушенията в тези взаимодействия могат да създадат условия за канцерогенеза дори при липса на специфични драйвърни мутации.

Този възглед е подкрепен от множество съвременни изследвания, показващи, че възпалението, фиброзата, механичните промени в тъканите и измененията в екстрацелуларния матрикс могат да участват активно в развитието на рака.

Ракът като нарушение на морфогенезата

В рамките на TOFT ракът често се разглежда като патологична форма на морфогенеза.

Механизмите, които участват в ембрионалното развитие:

- клетъчна миграция;
- ремоделиране на тъкани;
- пролиферация;
- диференциация;
- епително-мезенхимен преход;

се активират по абнормен начин при туморния растеж.

Така ракът се интерпретира не толкова като генетична болест, а като разстройство на процесите, които организират тъканите по време на развитието и регенерацията.

Концептуално значение на TOFT

Най-големият принос на TOFT е, че предлага различно разбиране за причинността в онкологията.

Според драйвърния модел:

мутация → клетъчна трансформация → тумор

Според TOFT:

нарушена тъканна организация → загуба на регулация → неопластичен фенотип → вторични генетични промени

Следователно мутациите не се отричат, но се разглеждат като възможни последствия или съпътстващи фактори на по-дълбоки нарушения в организацията на тъканта.

Тази перспектива не е станала доминираща в молекулярната онкология, но през последните години привлича все по-голямо внимание, особено във връзка с изследванията върху туморната микросреда, механобиологията, епигенетиката и системната биология.

Литература

1. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (1999). The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation. Springer.

2. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2000). Somatic mutation theory of carcinogenesis: Why it should be dropped and replaced. Molecular Carcinogenesis, 29(4), 205–211.

3. Soto, A. M., Sonnenschein, C. (2011). The tissue organization field theory of cancer: A testable replacement for the somatic mutation theory. BioEssays, 33(5), 332–340.

4. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2020). Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. PLoS Biology, 18(4), e3000670.

5. Bissell, M. J., Hines, W. C. (2011). Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nature Medicine, 17(3), 320–329.

6. Bissell, M. J., Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. Nature Reviews Cancer, 1(1), 46–54.

7. Pierce, G. B. (1983). The Cancer Cell and Its Control by the Embryo. Springer.

8. Ingber, D. E. (2008). Can cancer be reversed by engineering the tumor microenvironment? Seminars in Cancer Biology, 18(5), 356–364.

9. Weaver, V. M., Petersen, O. W., Wang, F., et al. (1997). Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. Journal of Cell Biology, 137(1), 231–245.

10. Soto, A. M., Longo, D. M., Maffini, M. V., Sonnenschein, C. (2016). The tissue organization field theory of cancer: Fifty years after. BioEssays, 38(4), 359–368.

3. Причинност и посока на обяснение

3.1. Линейна причинност при драйвърния модел

Драйвърният модел предполага:

- линейна верига: **мутация → селективно предимство → тумор**;
- ясно разграничими „причинни“ и „непричинни“ мутации.

Причинността е **локализирана в гена**, а тъканният контекст играе второстепенна роля.

3.2. Системна причинност при TOFT

TOFT предлага:

- **възходящо-низходяща причинност**;
- взаимно влияние между клетки, строма и матрикс;
- мутациите като **следствие**, а не първопричина.

Причинността е **разпределена**, контекстуална и нелинейна.

4. Обяснение на инициацията на тумора

4.1. Драйвърният модел

- Инициацията е резултат от **първична драйвърна мутация**.
- Механизмът на възникване на тази мутация често остава необяснен.
- Не обяснява защо идентични мутации не водят винаги до рак.

4.2. TOFT

- Инициацията започва с **нарушение на тъканните взаимодействия**.
- Генетичните изменения могат да се появят по-късно, вследствие на нестабилна среда.
- Обяснява защо **нормални клетки могат да се трансформират в патологична среда**.

5. Интерпретация на експерименталните данни

5.1. Драйвърният модел

- Генетичните асоциации се интерпретират като причинни.
- Моделът е **ретроспективен** (анализ на вече развит тумор).
- Ограничена обяснителна сила при нормални тъкани с „драйвърни“ мутации.

5.2. TOFT

- Експерименти с **реципрочни трансплантации** показват:
  - туморни клетки могат да се нормализират в здрава строма;
  - нормални клетки могат да станат туморогенни в патологична строма.
- Подчертава ролята на **контекста пред генотипа**.

6. Терапевтични импликации

6.1. Драйвърният модел

- Фокус върху:
  - таргетиране на онкогени;
  - инхибиране на мутационни пътища.
- Висок риск от:
  - резистентност;
  - селекция на агресивни клонове.

6.2. TOFT

- Фокус върху:
  - възстановяване на тъканната организация;
  - модификация на микросредата;
  - превенция на хронично възпаление.
- По-подходящ за **ранна интервенция и превенция**.

7. Философски различия

Аспект	Драйвърен модел	TOFT
Ниво на анализ	Ген / клетка	Тъкан / система
Причинност	Линейна	Нелинейна
Роля на мутациите	Първопричина	Вторичен ефект
Епистемология	Редукционизъм	Системен реализъм
Тип обяснение	Механистично	Организационно

8. Обобщение

Сравнението между драйвърния модел и TOFT разкрива фундаментално различни разбирания за природата на рака. Докато драйвърният модел предоставя мощен инструмент за молекулярна класификация и терапевтично таргетиране, TOFT предлага по-цялостна рамка за разбиране на инициацията, контекстуалната зависимост и системната организация на туморния процес. Вместо да се разглеждат като взаимно изключващи се, двата подхода могат да бъдат интерпретирани като отговарящи на различни нива на биологична организация.

Литература

1. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976;194(4260):23–28.

2. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009;458(7239):719–724.

3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013;339(6127):1546–1558.

4. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. Nature. 2012;481(7381):306–313.

5. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, et al. Tumor evolution: high burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science. 2015;348(6237):880–886.

6. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science. 2018;362(6417):911–917.

7. Sonnenschein C, Soto AM. The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation. New York: Springer; 1999.

8. Sonnenschein C, Soto AM. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? BioEssays. 2004;26(10):1097–1107.

9. Weinberg RA. Coming full circle—from endless complexity to simplicity and back again. Cell. 2014;157(1):267–271.

Епигенетиката: периферен механизъм или първичен фактор?

Приносът на Mina Bissell и колеги: преосмисляне на геномоцентричната парадигма в онкологията

1. Класическата геномоцентрична парадигма

През по-голямата част от втората половина на XX век и началото на XXI век доминиращото разбиране за канцерогенезата е изградено върху т.нар. **геномоцентричен модел**. Според него геномът представлява основният и върховен регулатор на клетъчното поведение, а развитието на рака е следствие от постепенното натрупване на соматични генетични изменения, които нарушават нормалния контрол върху клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза.

В рамките на тази концепция туморната трансформация се разглежда като процес на селекция на клетки, придобили „предимства“ чрез активиране на онкогени и инактивиране на туморсупресорни гени. Тази идея намира своето най-пълно изражение в теорията за соматичните мутации (Somatic Mutation Theory, SMT), според която ракът представлява преди всичко **генетично заболяване на отделната клетка**.

Един от най-влиятелните приноси към тази парадигма принадлежи на **Bert Vogelstein** и сътрудници, които чрез изследванията си върху колоректалния карцином формулират модела на последователната генетична еволюция на тумора. Те демонстрират, че преходът от нормален епител към аденом и впоследствие към карцином се асоциира с натрупване на характерни генетични събития, включително мутации в *APC*, *KRAS*, *SMAD4* и *TP53* (Vogelstein et al., 1988; Fearon & Vogelstein, 1990). Този модел се превръща в едно от най-силните доказателства в подкрепа на генетичната природа на рака.

Допълнително утвърждаване на геномоцентричната перспектива настъпва с публикуването на концепцията за **„отличителните белези на рака“ (Hallmarks of Cancer)** от Douglas Hanahan и Robert Weinberg. В своята оригинална публикация от 2000 г., а впоследствие и в актуализациите от 2011 и 2022 г., авторите определят рака като заболяване, възникващо вследствие на при-

добиването на специфични биологични способности от генетично изменени клетки. Сред тези способности са автономна пролиферация, избягване на растежни супресори, резистентност към клетъчна смърт, индукция на ангиогенеза и инвазия с метастазиране (Hanahan & Weinberg, 2000; Hanahan & Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).

В тази рамка **епигенетичните изменения** – промени в експресията на гените, които не са свързани с промени в нуклеотидната последователност – традиционно се разглеждат като вторични феномени. Метилирането на ДНК, модификациите на хистоните и промените в хроматиновата организация се интерпретират предимно като последствия от предшестващи генетични дефекти. С други думи, гените се възприемат като „първопричина", докато епигенетичните процеси се считат за периферни механизми, усилващи вече възникналата генетична дерегулация.

Този редукционистичен възглед е изключително продуктивен и води до съществени научни и терапевтични постижения. Благодарение на него се идентифицират множество драйвърни мутации, разработват се таргетни терапии срещу BCR-ABL, EGFR, HER2 и ALK, както и програми за молекулярна стратификация на пациентите. Въпреки това, постепенно започват да се натрупват наблюдения, които трудно се вписват в чисто генетичната логика на заболяването.

Сред тях са феномени като:

- наличие на онкогенни мутации в морфологично нормални тъкани;
- обратимост на злокачествения фенотип при определени микросредови условия;
- несъответствие между степента на генетичните изменения и агресивността на тумора;
- съществуване на изразена фенотипна пластичност при сходни генетични профили.

Именно в този контекст започва да се оформя алтернативна линия на мислене, свързана с работата на **Mina J. Bissell** и нейните сътрудници. Тяхната изследователска програма поставя под въпрос еднопосочния модел „ген → фенотип" и предлага значително по-сложна концепция, според която **клетъчната съдба се определя от динамично взаимодействие между генома, епигенетичните механизми, извънклетъчния матрикс и тъканната архитектура**.

Работите на Bissell демонстрират, че нормалният микроконтекст може да потисне проявата на злокачествения фенотип, а нарушаването на тъканната организация може да отключи неопластично поведение дори без задължително наличие на нови генетични промени. По този начин тя допринася за прехода от строго геномоцентричен към интегративен модел на канцерогенезата, в който тъканният контекст и епигенетичната регулация придобиват фундаментално значение.

Следователно приносът на Mina Bissell не отрича ролята на генетичните изменения, а поставя под съмнение тяхната абсолютна причинна доминация. Нейната работа показва, че гените функционират в рамките на сложна биологична система, в която информацията не се предава еднопосочно от ДНК към клетката, а се формира чрез непрекъснат диалог между клетката и нейната микросреда.

Литература

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. New England Journal of Medicine. 1988;319(9):525–532.

2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759–767.

3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000;100(1):57–70.

4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646–674.

5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery. 2022;12(1):31–46.

6. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013;339(6127):1546–1558.

7. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? Journal of Theoretical Biology. 1982;99(1):31–68.

8. Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. Nature Reviews Cancer. 2001;1(1):46–54.

9. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nature Medicine. 2011;17(3):320–329.

10. Weaver VM, Petersen OW, Wang F, et al. Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. Journal of Cell Biology. 1997;137(1):231–245.

Алтернативната перспектива: тъканен и системен контрол върху клетъчния фенотип

Преосмисляне на геномоцентричната логика

В продължение на десетилетия развитието на рака се интерпретира главно през призмата на теорията за соматичните мутации (Somatic Mutation Theory, SMT), според която натрупването на генетични увреждания в отделната клетка е достатъчно условие за възникване на неопластичния фенотип. В тази концепция информацията се движи по еднопосочна ос – от генома към фенотипа, а тъканният контекст има предимно пасивна роля.

От края на 70-те и началото на 80-те години на XX век започва да се оформя алтернативна научна линия, свързана преди всичко с работите на **Mina J. Bissell** от Lawrence Berkeley National Laboratory. Заедно със свои

сътрудници – сред които **Ole W. Petersen, Valerie M. Weaver, Joan Brugge, Charlotte Petersen Owen, Norman Boyd** и други – тя поставя под съмнение схващането, че гените са единствените и достатъчни детерминанти на клетъчното поведение.

Основната теза на тази школа може да бъде формулирана по следния начин:

Функцията и фенотипът на клетката се определят не само от генетичната информация, а от контекста, в който тази клетка съществува – тъканната архитектура, извънклетъчната матрица, клетъчно-клетъчните взаимодействия и механичните сигнали.

Този възглед представлява фундаментално разширяване на класическата молекулярна биология и поставя началото на съвременните концепции за туморната микросреда, механобиологията и системната онкология.

1. Извънклетъчната матрица като регулатор на генната експресия

Първият сериозен удар срещу геномния детерминизъм идва още през 1982 г., когато Bissell, Hall и Parry публикуват теоретичната си статия:

"How does the extracellular matrix direct gene expression?"

Те предлагат революционната за времето идея, че **извънклетъчната матрица (extracellular matrix, ECM) не представлява просто механичен „скелет", а активна информационна система**, способна да регулира транскрипцията на гени.

Според тях ECM:

- предава биохимични сигнали към клетките;
- участва в пространствената организация на тъканите;
- определя клетъчната полярност;
- контролира диференциацията;
- модифицира генната експресия.

Така се въвежда концепцията за **„динамична реципрочност" (dynamic reciprocity)**.

Динамична реципрочност

Bissell дефинира взаимоотношенията между клетката и микросредата като двупосочен процес:

ECM → клетка → ядро → промяна в генната експресия → ремоделиране на ECM.

Следователно:

- клетките моделират собствената си среда;
- средата от своя страна моделира клетките;
- геномът функционира в рамките на тази непрекъсната обратна връзка.

Това представлява концептуално отклонение от централната догма, според която контролът върху фенотипа се осъществява почти изцяло от ДНК.

2. Тъканната архитектура като носител на биологична информация

Особено значими са експериментите върху млечната жлеза.

Bissell и сътрудниците ѝ демонстрират, че нормалните епителни клетки на млечната жлеза запазват своята диференциация единствено когато са организирани в правилна триизмерна структура.

При двумерно култивиране върху пластмаса:

- клетъчната полярност се губи;
- генната експресия се променя;
- секреторната функция намалява.

При възстановяване на 3D организацията в ламинин-богата матрица:

- се възстановява полярността;
- се активира експресията на β-казеин;
- клетките придобиват нормален фенотип.

Тези резултати показват, че:

архитектурата на тъканта сама по себе си представлява форма на биологична информация.

Фенотипът не е единствено „прочит" на генетичния код, а резултат от пространствената организация на клетките.

3. Реверсия на злокачествения фенотип

Най-впечатляващите доказателства в подкрепа на тази хипотеза са публикувани от Weaver и сътрудници през 1997 г.

Изследователите използват човешки карциномни клетки на млечната жлеза, които съдържат множество онкогенни изменения.

След блокиране на β1-интегрините те наблюдават:

- възстановяване на нормална ацинарна структура;
- възстановяване на клетъчната полярност;
- потискане на пролиферацията;
- загуба на инвазивното поведение.

Особено важно е, че:

генетичните изменения остават налични.

С други думи:

злокачественият фенотип може да бъде потиснат без елиминиране на онкогенните мутации.

Това откритие поставя под въпрос предположението, че мутациите автоматично и необратимо определят съдбата на клетката.

Bissell формулира известния принцип:

“Phenotype dominates genotype.”

Той не означава, че гените са без значение, а че проявата на генетичния потенциал зависи от тъканния контекст.

4. Интегрини и механична трансдукция

Следващият етап от развитието на тази концепция е свързан с работите на Valerie Weaver.

Те показват, че механичните характеристики на микросредата оказват директно влияние върху туморогенезата.

Повишената твърдост на матрикса води до:

- клъстеризация на интегрините;
- активиране на FAK;
- активиране на Src;
- PI3K/AKT сигнализация;
- усилване на MAPK пътищата;
- нарушена тъканна организация.

Тези промени стимулират:

- пролиферация;
- преживяемост;
- инвазия;
- епително-мезенхимен преход.

По този начин механичните сили се превръщат в реални регулатори на генната функция.

Впоследствие възниква нова научна област – **механобиологията на рака (cancer mechanobiology)**.

5. Нормалната тъкан като супресор на неоплазията

Bissell и Hines предлагат още една провокативна хипотеза:

защо не развиваме много повече ракови заболявания, въпреки огромния брой възникващи мутации?

Техният отговор е:

нормалната тъканна организация активно потиска неопластичната прогресия.

Според тях:

- мутации възникват непрекъснато;
- повечето потенциално опасни клетки остават под контрола на микросредата;
- разрушаването на този контрол позволява експресията на туморния фенотип.

Тази идея предвещава съвременните данни за наличие на драйвърни мутации в нормални тъкани.

6. Норман Бойд и тъканният риск

Работите на **Norman Boyd** предоставят популационно потвърждение на тези концепции.

Boyd показва, че:

високата мамографска плътност е един от най-силните независими рискови фактори за рак на гърдата.

Плътната млечна жлеза се характеризира с:

- увеличено количество колаген;
- променена ECM;
- повишена механична твърдост;
- изменени клетъчни взаимодействия.

Рискът от развитие на карцином е 4–6 пъти по-висок при жени с висока плътност на жлезата.

Тези наблюдения предполагат, че:

самата организация на тъканта може да определя канцерогенния потенциал.

7. Значение за съвременната онкология

Приносът на Bissell и колегите ѝ не отхвърля генетичната теория на рака, а я поставя в по-широка системна рамка.

Съвременното разбиране приема, че канцерогенезата възниква чрез взаимодействие между:

- генетични изменения;
- епигенетични механизми;
- извънклетъчна матрица;
- клетъчна полярност;
- механични сили;
- имунна микросреда;
- системни физиологични фактори.

По този начин ракът може да бъде разглеждан не само като заболяване на гените, а и като:

заболяване на нарушената тъканна организация и на дефектната комуникация между клетките и тяхната среда.

Тази перспектива оказва огромно влияние върху развитието на:

- концепцията за туморната микросреда (TIME);

- 3D органоидните модели;
- механотерапевтичните стратегии;
- интегрин-насочените терапии;
- системната и екологичната онкология.

Литература

1. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? Journal of Theoretical Biology. 1982;99(1):31–68.

2. Petersen OW, Rønnov-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1992;89(19):9064–9068.

3. Weaver VM, Petersen OW, Wang F, et al. Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. Journal of Cell Biology. 1997;137(1):231–245.

4. Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. Nature Reviews Cancer. 2001;1(1):46–54.

5. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. Cancer Cell. 2005;8(3):241–254.

6. Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. Cell. 2009;139(5):891–906.

7. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nature Medicine. 2011;17(3):320–329.

8. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. New England Journal of Medicine. 2007;356(3):227–236.

9. Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. EMBO Reports. 2014;15(12):1243–1253.

10. Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2014;15(12):771–785.

11. Bissell MJ. Hallmarks of cancer: the significance of context. Seminars in Cancer Biology. 2017;47:9–15.

Ключови експериментални доказателства (Bissell и кол.)

Потискане на злокачествен фенотип при наличие на мутации

В серия от експерименти (Bissell & Radisky, 2001; Weaver et al., 1997):

Раковите клетки на млечната жлеза, съдържащи **активни онкогени**, когато са поставени в **нормална триизмерна ECM среда**, **възстановяват нормален морфологичен и функционален фенотип**.

➞ Гените остават мутирали, но **злокачественото поведение изчезва**.

Индукция на малигненост без нови мутации

Обратно, Bissell показва, че:

- **нарушаване на тъканната архитектура**,
- промяната в механичните сили и клетъчната полярност,
- може да **индуцира малигнено поведение** в генетично „нормални“ клетки.

➞ Това предполага, че **мутацията не е задължително първопричина**.

Епигенетиката като медиатор между структура и генна експресия

В този модел епигенетиката:

- не е просто „надстройка“ над генома;
- а **механизъм за транслация на тъканни и механични сигнали в генна регулация**.

Включени процеси:

- промени в **хроматиновата организация**;
- ДНК метилация;
- хистонови модификации;
- дългосрочна стабилизация на фенотипа без промяна в ДНК последователността.

Критичен анализ: последствията от тезата

Ако приемем, че епигенетичната и структурната организация:

- **може да индуцира малигненост без мутации**;
- **може да потисне малигненост въпреки наличието на мутации**;

тогава следват няколко радикални извода:

Геномът не е върховният регулатор

Геномът:

- не действа автономно;
- функционира като **реактивна система**, чувствителна към контекста.

Биологичната причинност е „отгоре-надолу“

Това подкрепя **системна и йерархична логика на регулация**, при която:

- тъканта → клетката → ядрото → гените; а не обратното.

Тази идея се споделя и от автори като:

- **Denis Noble** (physiology beyond the gene);

- **Stuart Kauffman** (self-organization);
- **James Shapiro** (genome as a read–write system).

Ракът като еволюционен атавизъм

Ракът като еволюционен атавизъм представлява една от най-провокативните и философски значими алтернативи на доминиращата през последните десетилетия соматична мутационна теория. Вместо да разглежда тумора като резултат от случайно натрупване на генетични грешки, тази концепция предлага, че злокачествената трансформация отразява реактивиране на древни биологични програми, формирани в ранните етапи от еволюцията на живота. Според тази гледна точка ракът не е напълно ново патологично състояние, а потенциал, заложен още в генома на многоклетъчните организми, който при определени условия може да бъде „освободен“ от регулаторните механизми, поддържащи многоклетъчната организация.

1. Геномоцентричният модел и неговите ограничения

Доминиращата парадигма в съвременната онкология е соматичната мутационна теория (Somatic Mutation Theory, SMT). Нейните корени могат да бъдат проследени до трудовете на **Theodor Boveri** в началото на XX век, а съвременната ѝ форма е разработена от автори като **Bert Vogelstein**, **Kenneth Kinzler**, **Michael Stratton** и **Peter Nowell**.

Според този модел ракът представлява резултат от:

- постепенно натрупване на соматични мутации;
- селекция на клетъчни клонове с предимство за пролиферация;
- еволюция на тумора чрез дарвинов подбор;
- придобиване на адаптивни характеристики, които осигуряват автономия и устойчивост.

Особено влияние оказва моделът на **Peter Nowell (1976)**, който разглежда туморите като популации от клетки, подложени на процес на клонална еволюция:

„Tumor progression can be viewed as a microevolutionary process.“ (Nowell, 1976)

Геномоцентричният подход има огромна емпирична стойност. Той обяснява идентифицирането на драйвърни мутации, развитието на таргетни терапии и феномена на лекарствената резистентност.

Въпреки това остават редица феномени, които трудно се вписват в тази рамка.

1.1. Еволюционната устойчивост на рака

Ракоподобни образувания се наблюдават при почти всички многоклетъчни организми – от мекотели и риби до бозайници и растения. Това предполага, че склонността към туморогенеза е възникнала много рано в еволюцията и не представлява специфична особеност на човека.

1.2. Повтаряемост на фенотипа

Независимо от огромното разнообразие на мутационните профили, различните тумори проявяват удивително сходни биологични характеристики. Ако ракът е просто резултат от случайни мутации, трудно е да се обясни защо различни генетични пътища водят до толкова сходен фенотип.

1.3. Метаболитни и морфологични сходства с примитивни организми

Раковите клетки демонстрират особености, напомнящи ранни едноклетъчни форми на живот:

- преобладаваща гликолиза;
- автономно хранене и размножаване;
- ниска степен на специализация;
- отслабена междуклетъчна кооперация.

Тези наблюдения пораждат въпроса дали ракът не представлява връщане към по-древно биологично състояние.

2. Хипотезата за рака като еволюционен атавизъм

През 2011 г. физикът и астрофизик **Paul C. W. Davies** и астрофизикът **Charles H. Lineweaver** формулират т. нар. **atavistic theory of cancer**.

Според тях:

„Cancer is not a collection of random diseases caused by a myriad of different mutations, but the expression of an ancient toolkit embedded within the genomes of multicellular organisms.“ (Davies & Lineweaver, 2011)

Те предполагат, че в хода на еволюцията към многоклетъчност древните гени, осигуряващи автономно клетъчно оцеляване, не са били елиминирани. Вместо това върху тях са били надградени нови регулаторни механизми.

Следователно:

ракът представлява реактивация на древни предмногоклетъчни генетични и епигенетични програми, съхранени в генома на съвременните организми.

Основни положения на теорията

- многоклетъчността е сравнително късно еволюционно постижение;
- тя изисква сложен контрол върху поведението на клетките;
- древните програми за индивидуално клетъчно оцеляване продължават да съществуват;

- при срив на този контрол те могат да бъдат де-репресирани.

Davies и Lineweaver използват понятието **„genetic toolkit“**, описвайки рака като своеобразен „еволюционен резервен режим“ (fallback state).

3. Обяснителната сила на атавистичния модел

3.1. Устойчивостта на рака през еволюцията

Злокачествени новообразувания са описани при:

- риби;
- земноводни;
- влечуги;
- птици;
- бозайници;
- растения.

Този факт предполага, че туморогенезата не е нововъзникнал дефект.

Davies и Lineweaver отбелязват, че:

„Evolution did not erase ancient cellular survival programs; it merely layered multicellular control mechanisms over them.“ (Davies & Lineweaver, 2014)

Следователно ракът може да се разглежда като древен потенциал, който многоклетъчните организми никога не са успели напълно да елиминират.

3.2. Универсалните Hallmarks of Cancer

През 2000 г., а по-късно и през 2011 и 2022 г., **Douglas Hanahan** и **Robert Weinberg** формулират концепцията за „отличителните белези на рака“ (Hallmarks of Cancer).

Сред тях са:

- поддържане на пролиферативна сигнализация;
- избягване на супресорите на растежа;
- резистентност към клетъчна смърт;
- репликативно безсмъртие;
- индуциране на ангиогенеза;
- активиране на инвазия и метастази;
- метаболитно препрограмиране;
- избягване на имунния надзор.

В класическата теория тези характеристики се разглеждат като независими адаптации.

Атавистичният модел предлага различно обяснение.

Тези белези могат да представляват части от единен древен фенотип, оптимизиран за автономно клетъчно съществуване в среда без многоклетъчна кооперация.

С други думи, туморът не „изобретява“ тези свойства едно по едно, а активира предварително съществуващ пакет от програми.

3.3. Метаболитната примитивност и ефектът на Warburg

Още през 1924 г. **Otto Warburg** установява, че раковите клетки предпочитат гликолиза дори при наличие на кислород.

Този феномен, известен като **ефект на Warburg**, дълго време се разглежда като дефект на митохондриите.

Съвременните изследвания показват, че митохондриите често остават функционални, но клетките избират гликолитичен режим.

Davies и Lineweaver интерпретират това като:

- връщане към древни метаболитни стратегии;
- адаптация към хипоксични условия;
- активиране на програми, характерни за ранната биосфера.

Така метаболитното поведение на тумора напомня на организми, възникнали преди стабилното насищане на атмосферата с кислород.

4. Генетичните мутации: първопричина или разрешаващ фактор?

Тук се откроява най-същественото различие между двата модела.

Класическата позиция

Мутациите:

- създават тумора;
- определят неговите характеристики;
- са първопричината за заболяването.

Атавистичната позиция

Мутациите:

- отслабват многоклетъчния контрол;
- разрушават регулаторните мрежи;
- позволяват експресия на вече съществуващи древни програми.

Davies и Lineweaver формулират това по следния начин:

„Mutations may function more as a release of constraints than as instructions for constructing cancer.“ (Davies & Lineweaver, 2011)

Тази идея намира паралели и в други алтернативни теории.

Mina Bissell

Bissell показва, че нормализирането на микросредата може да потисне злокачествения фенотип дори при наличие на генетични аномалии.

Tissue Organization Field Theory

Carlos Sonnenschein и **Ana Soto** разглеждат рака като нарушение на тъканната организация, а не като първично генетично заболяване.

James Shapiro

Shapiro предлага концепцията за **„natural genetic engineering“**, според която геномът е динамична, реагираща на стрес система, а не пасивен носител на информация.

5. Какво отключва регресията към атавистично състояние?

Това остава един от най-интересните и нерешени въпроси.

5.1. Тъканна дезорганизация

Нарушения като:

- загуба на клетъчна полярност;
- ремоделиране на извънклетъчния матрикс;
- хронично възпаление;
- фиброза,

могат да отслабят сигналите, поддържащи многоклетъчната кооперация.

5.2. Епигенетичен срив

Туморите демонстрират:

- глобална ДНК-хипометилация;
- локална хиперметилация;
- промени в хистоновите модификации;
- нарушена хроматинова архитектура.

Тези промени могат да доведат до реактивация на иначе потиснати гени.

5.3. Метаболитен и механичен стрес

Фактори като:

- хипоксия;
- ацидоза;
- оксидативен стрес;
- механично напрежение;
- повишена матриксна ригидност,

променят клетъчната сигнализация и могат да действат като катализатори на регресията.

Интересно е, че много от тези събития се наблюдават още преди натрупването на значителен брой мутации.

6. Критични последствия от атавистичната рамка

Ако ракът действително представлява регресия към древно клетъчно състояние, терапевтичните стратегии трябва да бъдат преосмислени.

Фокусът не би следвало да бъде единствено върху унищожаването на туморните клетки, а върху възстановяването на механизмите на многоклетъчния контрол.

Това отваря перспективи към:

- **диференциращи терапии**, които насърчават клетъчното узряване;
- **нормализиране на туморната микросреда**;
- **епигенетична ре-програмирация**;
- **механобиологични интервенции**, възстановяващи нормалната тъканна архитектура;
- комбинирани стратегии, насочени към възстановяване на тъканната хомеостаза.

7. Критики към атавистичната теория

Въпреки своята концептуална привлекателност, теорията има и ограничения.

Основните критики включват:

- липса на директни доказателства за съществуването на специфичен „атавистичен генетичен набор“;
- трудности при разграничаването между древни програми и вторични адаптации;
- невъзможност засега да обясни всички специфични мутационни профили;
- ограничена експериментална проверимост.

Някои автори я разглеждат не като пълна алтернатива, а като допълнение към соматичната мутационна теория, интегриращо еволюционни, тъканни и епигенетични механизми.

Заключение

Хипотезата на Davies и Lineweaver представя рака не като хаотично натрупване на грешки, а като възможна регресия към древно и стабилно клетъчно състояние, възникнало преди еволюцията на сложната многоклетъчност. В тази перспектива генетичните мутации не са непременно първопричината за тумора, а фактори, които отслабват регулаторните механизми и позволяват реактивацията на примитивни програми за автономно оцеляване.

Макар да не е окончателно доказана, тази теория предлага мощна обяснителна рамка за универсалността на рака, повторяемостта на неговите фенотипни характеристики и ограничената ефективност на някои чисто генетично насочени терапии. Тя насочва вниманието към възстановяването на тъканната организация и многоклетъчната кооперация като потенциална нова парадигма в онкологията.

Литература

1. Davies PCW, Lineweaver CH. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. Physical Biology. 2011;8(1):015001.

2. Davies PCW, Lineweaver CH. Atavistic model of cancer: a multicellular system deregulation perspective. Seminars in Cancer Biology. 2014;26:3–10.

3. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976;194(4260):23–28.

4. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000;100:57–70.

5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144:646–674.

6. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery. 2022;12:31–46.

7. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Tumoren. Biochemische Zeitschrift. 1924;152:309–344.

8. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nature Medicine. 2011;17:320–329.

9. Sonnenschein C, Soto AM. The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation. Springer; 1999.

10. Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews. Frontiers in Oncology. 2013;3:308.

11. Shapiro JA. Evolution: A View from the 21st Century. FT Press; 2011.

12. Boveri T. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Gustav Fischer; 1914.

13. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nature Medicine. 2004;10:789–799.

14. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009;458:719–724.

Микросредата – забравеният диригент

Данни срещу генетичната догма: ролята на микросредата като активен регулатор на канцерогенезата

През последните пет десетилетия соматичната мутационна теория (Somatic Mutation Theory, SMT) се утвърди като доминиращата концептуална рамка в онкологията. Според нея ракът възниква вследствие на натрупване на генетични промени в отделни клетки, които постепенно придобиват селективни предимства и еволюират към злокачествен фенотип. Тази парадигма е довела до идентифицирането на множество онкогени и тумор-супресорни гени, както и до разработването на таргетни терапии. Въпреки това, с натрупването на експериментални данни става все по-очевидно, че генетичният модел не е достатъчен, за да обясни цялата сложност на туморогенезата.

1. Генетичният модел и неговата сляпа зона

Класическата генетична догма разглежда рака като:

- **клетъчно-автономно заболяване**, при което основният дефект е локализиран в самата клетка;
- **процес, задвижван от вътрешни генетични изменения** – точкови мутации, делеции, амплификации, хромозомна нестабилност;
- **дарвинов процес на клонална селекция**, при който клетките с най-голямо пролиферативно предимство доминират в туморната популация (Nowell, 1976).

В тази концепция туморната микросреда – включваща фибробласти, ендотелни клетки, имунни клетки, извънклетъчен матрикс (extracellular matrix, ECM), биохимични градиенти и механични сили – традиционно се разглежда като вторичен фактор. Тя се възприема или като пасивен фон, в който се развива туморът, или като модулатор, който може да ускори или забави вече генетично предопределен процес.

Този възглед обаче започва да се разклаща под натиска на множество наблюдения, които трудно могат да бъдат обяснени само чрез генетични механизми.

2. Нормализиране на туморния фенотип: експериментите на Mina Bissell

Едни от най-влиятелните данни срещу строгата генетична догма идват от изследванията на **Mina J. Bissell** и нейната група в Lawrence Berkeley National Laboratory.

Още през 80-те години те демонстрират, че поведението на клетките зависи в значителна степен от тяхната микросреда. Използвайки триизмерни културни модели на млечната жлеза, Bissell показва, че нормалните клетки губят нормалната си архитектура извън подходящия ECM, а туморни клетки могат частично да възстановят нормален фенотип при подходящ контекст.

В едно от класическите си изследвания Weaver и сътр. блокират β1-интегриновата сигнализация при клетки от карцином на млечната жлеза. Въпреки че генетичните аномалии остават непроменени, клетките възстановяват:

- апикално-базална полярност;
- организирана ацинарна структура;
- намалена пролиферация;
- повишена чувствителност към апоптоза.

Авторите заключават:

„Phenotypic reversion of malignant cells can occur without correction of the underlying genotype."

(Weaver et al., 1997)

Това означава, че **генотипът не определя еднозначно фенотипа**, а тъканният контекст може да надделее над генетичните дефекти.

По-късно Bissell и Hines формулират известното твърдение:

„Why don't we get more cancer?"

(Bissell & Hines, 2011)

Те предполагат, че нормалната микросреда непрекъснато потиска потенциално злокачествени клетки и че загубата на този контрол е ключово събитие в канцерогенезата.

3. Тъканната организация като първична биологична единица

Най-систематичната критика към генетичната догма е представена от **Carlos Sonnenschein** и **Ana Soto** чрез тяхната **Tissue Organization Field Theory (TOFT)**.

Според тази теория:

- тъканта, а не клетката, е основната онтологична единица;
- пролиферацията е базово състояние на клетките;
- нормалната тъканна организация активно потиска тази естествена склонност към делене;
- ракът представлява нарушение на тъканната архитектура.

Авторите подчертават:

„Cancer is a problem of tissue organization, comparable to a disease of development."

(Sonnenschein & Soto, 1999)

Това поставя под въпрос широко разпространеното схващане, че клетките по природа са квазиквесцентни и че за да започнат да се делят, се нуждаят от стимулиращи сигнали.

Според TOFT, напротив, **пролиферацията е естественото състояние**, а многоклетъчният организъм налага ограничения върху него.

4. Генетично нормални тъкани съдържат „ракови" мутации

Особено сериозно предизвикателство към генетичната догма идва от развитието на дълбокото секвениране.

Изследванията на **Martincorena и сътр.** показват, че клинично нормални тъкани при здрави индивиди съдържат множество мутации, считани за „драйвърни".

В нормална кожа са открити клонове с мутации в:

- TP53;
- NOTCH1;
- FAT1;
- NOTCH2.

Авторите установяват, че:

„Normal skin is a patchwork of expanding mutant clones."

(Martincorena et al., 2015)

Подобни находки са описани в:

- хранопровода (Martincorena et al., 2018);
- ендометриума;
- дебелото черво;
- черния дроб.

Следователно наличието на драйвърни мутации само по себе си не е достатъчно условие за развитие на рак.

Това насочва вниманието към факторите, които позволяват или възпрепятстват експресията на тези мутации – именно микросредата.

5. Механичните сили като регулатори на злокачествения фенотип

През последните години се формира нова област – **туморна механобиология**.

Изследванията показват, че:

- повишената ригидност на ECM стимулира пролиферацията;
- механичното напрежение активира FAK/Src сигнализация;
- YAP/TAZ функционират като механочувствителни транскрипционни коактиватори;
- промените в клетъчната геометрия влияят върху съдбата на клетките.

Paszek и сътр. демонстрират, че увеличаването на матриксната твърдост е достатъчно да индуцира характеристики на злокачествен фенотип при епителни клетки.

Те заключават:

„Mechanical forces are critical regulators of malignant transformation."

(Paszek et al., 2005)

Следователно туморогенезата не може да бъде сведена единствено до молекулярни дефекти; тя е резултат и от промени във физическата организация на тъканите.

6. Имунната микросреда: от наблюдател към архитект

Първоначално имунната система се възприема като защитен механизъм, който разпознава и елиминира трансформирани клетки.

Днес е ясно, че имунната микросреда може както да потиска, така и да подпомага туморния растеж.

Концепцията за **имунноредактиране (immunoediting)**, разработена от Dunn, Old и Schreiber, описва три фази:

- елиминиране;
- равновесие;
- избягване.

Хроничното възпаление води до:

- освобождаване на растежни фактори;
- стимулиране на ангиогенезата;
- ремоделиране на ECM;
- потискане на цитотоксичния имунен отговор.

Така имунната система не е просто свидетел на тумогенезата, а активен участник в нейното моделиране.

7. Какво означават тези данни за генетичната теория?

Натрупаните експериментални наблюдения не отричат ролята на мутациите. Те показват, че генетичните промени действат в рамките на по-широка биологична система.

Следователно ракът може да бъде разглеждан като резултат от взаимодействие между:

- генетични изменения;
- епигенетични механизми;
- тъканна архитектура;
- извънклетъчен матрикс;
- механични сили;
- имунна регулация;
- метаболитни условия.

Това поставя под съмнение строгия генетичен детерминизъм и насърчава развитието на системна онкология.

Заключение

Данните от последните десетилетия показват, че туморната микросреда не е пасивен декор, върху който се разиграва генетично предопределен процес. Тя представлява динамична регулаторна система, способна да потиска, насърчава или дори частично да обръща злокачествения фенотип. Наличието на драйвърни мутации в нормални тъкани, фенотипната реверсия на генетично абнормни клетки, ролята на механичните сили и имунната регулация свидетелстват, че канцерогенезата не може да бъде обяснена единствено чрез клетъчно-автономни дефекти. Вместо това ракът следва да се разглежда като заболяване на нарушената многоклетъчна организация, възникващо от сложното взаимодействие между генома и неговия биологичен контекст.

ракът е екосистемен феномен, не автономен клетъчен дефект.

Литература

1. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976;194(4260):23–28.

2. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? Journal of Theoretical Biology. 1982;99(1):31–68.

3. Weaver VM, Petersen OW, Wang F, et al. Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. Journal of Cell Biology. 1997;137(1):231–245.

4. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nature Medicine. 2011;17(3):320–329.

5. Sonnenschein C, Soto AM. The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation. Springer; 1999.

6. Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews. Frontiers in Oncology. 2013;3:308.

7. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science. 2015;348(6237):880–886.

8. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science. 2018;362(6417):911–917.

9. Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. Cancer Cell. 2005;8(3):241–254.

10. Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. Cell. 2009;139(5):891–906.

11. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annual Review of Immunology. 2004;22:329–360.

12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646–674.

13. Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. EMBO Reports. 2014;15(12):1243–1253.

14. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nature Medicine. 2013;19(11):1423–1437.

Стохастичност и пластичност: отвъд детерминизма

Недостатъчно признат фактор в биологията на рака

Една от най-дълбоко вкоренените предпоставки в съвременната онкология е убеждението, че ако разполагаме с достатъчно подробна информация за генетичния профил на тумора, бихме могли да предвидим неговото поведение и да определим оптималното лечение. Тази идея произтича от класическия детерминистичен възглед в молекулярната биология, според който генотипът определя фенотипа чрез относително линейна причинно-следствена верига. В този контекст раковата клетка се разглежда като своеобразна „биологична машина", чието поведение може да бъде разчетено чрез каталогизиране на драйвърните мутации.

През последните две десетилетия обаче развитието на едноклетъчните технологии, системната биология и математическото моделиране разкрива съвсем раз-

лична картина. Туморите се оказват динамични екосистеми, съставени от клетки, които непрекъснато преминават между различни функционални състояния. Генната експресия се оказва стохастичен процес, а фенотипната пластичност – фундаментално свойство на живите системи. Това поставя под съмнение прекомерния детерминизъм, който доминира съвременната онкогенетика.

1. Детерминистичната илюзия в съвременната онкогенетика

Доминиращият модел в онкологията предполага, че:

- ракът може да бъде описан чрез относително стабилен набор от мутации;
- фенотипът следва линейно от генотипа;
- терапевтичната резистентност е резултат от селекция на клетки с предсъществуващи или нововъзникнали мутации;
- ако идентифицираме правилните драйвърни мутации, можем да предскажем поведението на тумора.

Този възглед е изключително успешен при някои неоплазии. Пример са хроничната миелоидна левкемия и инхибирането на BCR-ABL, както и EGFR-мутираният недребноклетъчен белодробен карцином. Въпреки това, при повечето солидни тумори предсказателната стойност на генотипа остава ограничена.

Множество клинични наблюдения показват, че пациенти със сходни мутационни профили могат да имат драматично различен отговор към лечението. От друга страна, клетки с идентичен геном могат да демонстрират различно поведение дори в една и съща микросреда.

Това поставя въпроса дали вариабилността представлява просто „шум“, който трябва да бъде осреднен, или е фундаментална характеристика на биологичните системи.

2. Биологичният шум и флуктуациите в генната експресия

2.1. Стохастичността като фундаментално свойство

Първите директни доказателства за инхерентната вариабилност на генната експресия са представени от **Michael Elowitz**, **Arnold Levine**, **Eric Siggia** и **Peter Swain**.

В класическото си изследване Elowitz и сътр. използват два различни флуоресцентни репортера в генетично идентични бактерии и установяват, че:

„Substantial variability exists among genetically identical cells under identical environmental conditions.“

(Elowitz et al., 2002)

Независимо че клетките притежават еднакъв геном и се намират в идентична среда, нивата на експресия на отделни гени варират значително.

По-късно **Alexander van Oudenaarden** показва, че подобен шум съществува и при еукариотни клетки.

Причините включват:

- малък брой копия на регулаторни молекули;
- случайни събития при транскрипцията и транслацията;
- нелинейна динамика на генните мрежи;
- обратни връзки между епигенетични и транскрипционни механизми.

Така геномът не определя фиксиран резултат, а задава:

пространство от вероятности, в рамките на което могат да възникнат множество фенотипни състояния.

Swain и сътр. въвеждат разграничението между:

- **intrinsic noise** – произтичащ от случайността на молекулните процеси;
- **extrinsic noise** – обусловен от вариации в клетъчната среда.

Тази концепция променя класическото разбиране за биологичната причинност.

3. Преходни клетъчни състояния и фенотипна пластичност

3.1. Клетъчни състояния вместо клетъчни типове

Традиционната хистопатология описва клетките като стабилни типове с ясно определена идентичност.

Съвременните данни показват, че клетките по-скоро съществуват в **метастабилни състояния**, между които могат да преминават.

Sui Huang предлага, че клетъчният фенотип представлява устойчив атрактор в сложна генна регулаторна мрежа.

Той отбелязва:

„Phenotypic heterogeneity may arise from the dynamics of gene regulatory networks rather than genetic mutations.“

(Huang, 2009)

Това означава, че две клетки със същия геном могат спонтанно да заемат различни функционални състояния.

Тези преходи могат да бъдат:

- обратими;
- независими от мутации;
- чувствителни към микросредата;
- индуцирани от терапевтичен стрес.

3.2. Ракът като динамичен ландшафт

Тази идея има корени още в концепцията на **Conrad Waddington** за епигенетичния ландшафт.

Waddington описва развитието като топография от долини и хълмове, по които клетките се движат към

различни съдби.

В контекста на рака това означава, че:

- туморът не представлява фиксирано състояние;
- той е динамичен ландшафт;
- клетките могат да преминават между различни атрактори.

Следователно:

туморът представлява популация от състояния, а не просто популация от клонове.

4. Бързата терапевтична резистентност: стохастично обяснение

4.1. Проблемът за времето

Един от най-сериозните проблеми за строгия мутационен модел е скоростта, с която възниква резистентността.

Клинично често се наблюдава, че:

- част от клетките преживяват още първите дни на лечението;
- рецидивите настъпват твърде бързо;
- резистентността може да бъде обратима.

Ако резистентните клетки възникват единствено чрез нови мутации, подобна динамика трудно може да бъде обяснена.

4.2. Drug-tolerant persister cells

Sharma и сътр. (2010) описват феномена на:

drug-tolerant persister cells (DTPs)

Тези клетки:

- представляват рядка субпопулация;
- присъстват още преди терапията;
- преживяват лечението без нови мутации;
- се поддържат чрез епигенетични механизми;
- могат да възстановят чувствителността си след отстраняване на медикамента.

Авторите показват, че тези клетки са зависими от:

- IGF-1R сигнализация;
- хроматиново ремоделиране;
- активността на хистондеметилазата KDM5A.

Това предполага, че терапевтичната резистентност първоначално може да бъде **фенотипен, а не генетичен процес**.

5. Подкопаване на идеята за стабилен „раков генотип“

5.1. Хетерогенност без мутации

Развитието на **single-cell RNA sequencing (scRNA-seq)** променя коренно представите за туморната хетерогенност.

Tirosh и сътр. анализират клетки от човешки меланом и установяват:

- драматична вариабилност в транскрипционните програми;
- различни състояния на пролиферация;
- вариации в имунната чувствителност;
- различни нива на инвазивност.

Изненадващо, тази вариабилност не корелира напълно с мутационния профил.

Авторите показват, че:

клетки от един и същи генетичен клон могат да се държат като различни биологични единици.

Следователно генотипът има ограничена способност да предсказва фенотипа.

5.2. Пластичност вместо селекция

Marusyk и Polyak предлагат интегративен модел на туморната еволюция.

Според тях:

„Tumor evolution is shaped by both genetic diversification and phenotypic plasticity.“

(Marusyk & Polyak, 2010)

Туморите не еволюират единствено чрез дарвинова селекция.

Тяхната динамика се определя и от:

- преходи между състояния;
- взаимодействия между клетъчни популации;
- адаптация към микросредата;
- временна фенотипна реорганизация.

6. Критика към прекомерния детерминизъм

Съвременната онкогенетика често:

- редуцира сложността до списък от драйвърни мутации;
- третира вариацията като шум за елиминиране;
- използва статични моментни снимки на динамични процеси;
- пренебрегва времевото измерение на клетъчното поведение.

Тази редукционистична перспектива влиза в противоречие със системната биология.

Физиологът **Denis Noble**, известен със своята критика към генетичния детерминизъм, отбелязва:

„Biology is the science of processes, not of lists of parts."

(Noble, 2006)

Според него причинността в биологията е многопосочна и включва непрекъснато взаимодействие между различни организационни нива.

7. Синтез: стохастичност + пластичност = нова рамка

Ако приемем, че:

- генната експресия е стохастична;
- клетъчните състояния са метастабилни;
- микросредата променя вероятностите за преход;
- епигенетичните механизми стабилизират временни фенотипи;
- терапевтичният натиск променя динамиката на системата,

тогава ракът следва да бъде разбиран като:

вероятностно и динамично състояние, а не като фиксирана генетична идентичност.

Това не означава, че мутациите са незначителни. По-скоро те определят границите на възможното поведение, докато стохастичността и пластичността определят какво реално ще се случи във всеки конкретен момент.

Така се оформя нова концептуална рамка, в която:

- **геномът задава потенциала;**
- **епигеномът определя достъпността;**
- **микросредата модулира вероятностите;**
- **случайността насочва избора между възможните състояния.**

8. Заключение

Стохастичността и фенотипната пластичност не представляват второстепенни усложнения на иначе детерминистичен процес. Те са фундаментални свойства на живите системи и вероятно играят централна роля в канцерогенезата. Те могат да обяснят феномени, които класическата генетична парадигма трудно интерпретира – бързата поява на терапевтична резистентност, обратимостта на някои резистентни състояния, изразената вътретуморна хетерогенност и непредсказуемостта на клиничния ход.

В този смисъл съвременната онкология не страда от недостиг на данни, а от прекомерна вяра в детерминистичните обяснения. Признаването на ролята на стохастичността и пластичността не отхвърля генетиката, а я поставя в по-широката рамка на динамичната системна биология, в която ракът се разглежда като процес, а не като статичен генетичен обект.

Литература

1. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS. Stochastic gene expression in a single cell. Science. 2002;297(5584):1183–1186.

2. Kaern M, Elston TC, Blake WJ, Collins JJ. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes. Nature Reviews Genetics. 2005;6(6):451–464.

3. Raj A, van Oudenaarden A. Nature, nurture, or chance: stochastic gene expression and its consequences. Cell. 2008;135(2):216–226.

4. Huang S. Non-genetic heterogeneity of cells in development: more than just noise. Development. 2009;136(23):3853–3862.

5. Huang S. Genetic and non-genetic instability in tumor progression: link between the fitness landscape and the epigenetic landscape of cancer cells. Cancer and Metastasis Reviews. 2013;32(3–4):423–448.

6. Waddington CH. The Strategy of the Genes. London: Allen & Unwin; 1957.

7. Sharma SV, Lee DY, Li B, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. Cell. 2010;141(1):69–80.

8. Tirosh I, Izar B, Prakadan SM, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. Science. 2016;352(6282):189–196.

9. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1805(1):105–117.

10. Noble D. The Music of Life: Biology Beyond Genes. Oxford University Press; 2006.

11. Shapiro JA. Evolution: A View from the 21st Century. FT Press; 2011.

12. Kauffman SA. The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution. Oxford University Press; 1993.

13. Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity – a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. Nature Reviews Genetics. 2009;10(5):336–342.

14. Shaffer SM, Dunagin MC, Torborg SR, et al. Rare cell variability and drug-induced reprogramming as a mode of cancer drug resistance. Nature. 2017;546(7658):431–435.

15. Marine JC, Dawson SJ, Dawson MA. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer. Nature Reviews Cancer. 2020;20(12):743–756.

Предположение

- Ракът **не е просто генетично заболяване**.
- Мутациите са **необходими, но вторични**.
- Основният дефект е **разпадът на регулаторната интеграция** между клетка, тъкан и организъм.
- Геномиката в сегашния си вид описва **следствията**, а не причините за канцерогенезата.

Ракът трябва да бъде преосмислен като системна биологична криза, в която генетиката е участник, но не и режисьор.

ИМУНОЛОГИЯ НА РАКА: КЛЮЧОВИ НЕИЗВЕСТНИ, КОНЦЕПТУАЛНИ ПРОБЛЕМИ И РАЗНОБОЙ В ИЗСЛЕДВАНИЯТА

1. ХРОНОЛОГИЯ НА КЛЮЧОВИТЕ КОНЦЕПЦИИ

Период	Ключова идея	Основни автори
1950–60	Имунен надзор	Burnet (1957), Thomas (1959)
1990–2000	Експериментално доказателство при мишки	Shankaran et al., 2001 (Nature)
2002	Концепция за имуноедиторство	Dunn, Schreiber et al., Nat Immunol
2010	Контролни точки (CTLA-4, PD-1) в клиника	Hodi et al., 2010; Topalian et al., 2012
2013 →	Туморна микросреда и имунен фенотип	Chen & Mellman, 2013
2017 →	Неоантигени и персонализирани ваксини	Sahin et al., 2017 (Nature)

2. ИМУНЕН НАДЗОР: ДАЛИ ИМУННАТА СИСТЕМА РЕДОВНО ПРЕДОТВРАТЯВА РАК?

Историческа основа на концепцията за имунен надзор

Концепцията за **имунния надзор над туморите** възниква в средата на XX век като опит да се обясни защо, въпреки честото възникване на мутации в клетките, клинично изявеният рак е относително по-рядко явление. Независимо един от друг **Frank Macfarlane Burnet** (1957) и **Lewis Thomas** (1959) формулират хипотезата, че имунната система има способността да разпознава **неоантигени**, експресирани от трансформирани клетки, и да елиминира тези клетки още в ранни, субклинични етапи.

Burnet, стъпвайки върху теорията за клоналната селекция, предполага, че лимфоцитите могат да различават „себе си“ от „чуждото“, включително и променени собствени клетки. Lewis Thomas допълва тази идея, разглеждайки имунната система като механизъм за поддържане на вътрешната биологична цялост на организма, включително контрол над неопластичните трансформации.

2.1 Експериментална подкрепа за имунния надзор

Пряката експериментална подкрепа за тази хипотеза идва значително по-късно, най-вече от животински модели. Ключово изследване е това на **Shankaran и сътр.**, публикувано в **Nature** през 2001 г.

В това проучване се демонстрира, че:

- Мишки с дефицит на **IFN-γ** (ключов цитокин за противотуморния имунен отговор) развиват значително повече спонтанни и индуцирани тумори.
- Мишки с дефицит на **RAG2** (и съответно без функционални Т- и В-лимфоцити) показват още по-висока честота на туморна поява.

Тези резултати дават силни доказателства, че както вроденият, така и адаптивният имунитет участват активно в контрола на туморогенезата – поне при експериментални животински модели.

Неизвестни, разнобой и ограничения при хората

Въпреки убедителните данни от животински изследвания, пренасянето на концепцията за имунен надзор директно върху човека остава проблематично.

1. **Липса на директни доказателства при хора**
   Няма пряко, експериментално доказателство, че имунната система при човека масово „предотвратява“ появата на рак, като елиминира всички нововъзникващи туморни клетки.

2. **Селективно повишен риск при имунокомпрометирани пациенти**
   Пациенти с вроден или придобит имунен дефицит (напр. след трансплантация или при HIV инфекция) имат значително по-висок риск от:

   ◦ вирус-индуцирани тумори (EBV-свързани лимфоми, HPV-индуцирани карциноми);

   ◦ но не показват пропорционално повишен риск от всички солидни тумори.

3. **Отворени концептуални въпроси**
   Остава неясно:

- дали имунният надзор е **универсален механизъм**, приложим към всички видове рак;
- или е ефективен предимно срещу **силно имуногенни тумори**, които експресират ясно разпознаваеми антигени.

Нерешеният ключов въпрос

Най-съществения и все още нерешен проблем е количествен:

Колко от спонтанно възникващите тумори реално се елиминират субклинично от имунната система, без никога да бъдат диагностицирани?

Този въпрос стои в основата на съвременната концепция за **имуноедитиране** (елиминация, равновесие и избягване) и продължава да бъде предмет на интензивни изследвания в туморната имунология.

3. ИМУНОЕДИТОРСТВО: СЕЛЕКЦИЯ ПОД ИМУНЕН НАТИСК

Концепция за туморното имуноедитиране: академичен модел на Dunn, Old и Schreiber

През 2002 г. **Lloyd J. Old**, **Robert D. Schreiber** и **George C. Dunn** публикуват в *Nature Immunology* концептуална рамка, която значително разширява класическата хипотеза за имунния надзор. Те въвеждат понятието **туморно имуноедитиране**, описващо динамичното и двупосочно взаимодействие между имунната система и развиващия се тумор.

Според този модел имунната система не само унищожава туморни клетки, но и **оформя (editира)** туморния фенотип чрез селективен натиск. Процесът протича в три последователни, но потенциално припокриващи се фази:

1. Фаза на елиминация

Фазата на **елиминация** отговаря най-близо на класическата идея за имунен надзор. В този етап вроденият и адаптивният имунитет действат координирано за унищожаване на трансформираните клетки още преди клинична изява.

Основните ефекторни механизми включват:

- $CD8^+$ цитотоксични Т лимфоцити;
- NK клетки;
- IFN-γ–медиирани ефекти;
- активирани дендритни клетки и макрофаги.

Туморните мутации водят до експресия на **неоантигени**, които се представят чрез **MHC клас I** молекули. Това позволява разпознаване от $CD8^+$ Т клетки и ефективно унищожаване на силно имуногенните туморни клонове. Ако елиминацията е пълна, туморът никога не достига клинична детекция.

2. Фаза на равновесие

Фазата на **равновесие** представлява най-уникалния и теоретично най-сложен елемент на модела. В този стадий:

- имунната система не успява напълно да елиминира тумора;
- но същевременно предотвратява неговия прогресивен растеж.

Резултатът е функционален баланс между:

- имунния натиск (предимно от Т клетки и IFN-γ);
- генетичната и епигенетична нестабилност на туморните клетки.

През тази фаза се осъществява **имунна селекция**, при която високоимуногенните клонове биват елиминирани, а оцеляват варианти с:

- по-ниска експресия на неоантигени;
- дефекти в антигенното представяне;
- по-слаба чувствителност към имунни ефектори.

Равновесната фаза може да продължи продължително време и се разглежда като **латентен, субклиничен стадий** на неоплазия.

3. Фаза на избягване (escape)

Фазата на **избягване** настъпва, когато туморните варианти, селектирани по време на равновесието, придобият достатъчно механизми за активна имунна резистентност. Тогава туморът става клинично манифестен.

Механизмите на escape включват:

- загуба или понижаване на MHC I експресия;
- секреция на имуносупресивни фактори (TGF-β, IL-10);
- рекрутиране на Treg клетки и MDSC;
- експресия на инхибиторни молекули (напр. PD-L1).

Този стадий представлява провал на имунния контрол и преход към прогресивно туморно заболяване.

Молекулярно-имунологичен механизъм на туморното имуноедитиране (синтезиран модел)

Синтезираният модел „**мутация → неоантиген → MHC I представяне → $CD8^+$ Т-клетъчно разпознаване → елиминация → селекция → клиничен тумор**“ е логическо ядро на концепцията за **имуноедитиране**, формулирана систематично от **Dunn, Old и Schreiber (2002)**. Той интегрира класическата идея за имунен надзор

(Burnet, 1957; Thomas, 1959) с по-съвременните данни за това, че имунната система не само „пази“, но и **налага еволюционен натиск**, който оформя туморната популация.

По-долу е детайлизирана последователността на събитията на молекулярно и клетъчно ниво.

1. Туморна мутация → възникване на неоантиген

Неопластичната трансформация се съпровожда от натрупване на **соматични мутации** (точкови, инсерции/делеции, фреймшифт, генни фузии). Част от тях променят аминокиселинната последователност на белтъци и генерират **неоепитопи** (неоантигени) – пептидни фрагменти, които **липсват в нормалния „self“ репертоар** и затова могат да бъдат силно имуногенни.

Тази идея стои в основата на аргумента на **Schreiber** и колектив, че имунната система може да „вижда“ тумора чрез антигенна новост и да селектира варианти с намалена видимост (имуноедитиране).

2. Неоантиген → процесинг и зареждане върху MHC клас I

За да стане разпознаваем от $CD8^+$ Т клетки, неоантигенът трябва да бъде превърнат в пептид и представен върху **MHC клас I (HLA-A/B/C при човека)**. Каноничният път включва:

- **Протеазомно разграждане** (вкл. имунопротеазома, индуцирана от IFN-γ) на вътреклетъчни белтъци до пептидни фрагменти.
- **Транспорт на пептидите в ендоплазмения ретикулум** чрез **TAP1/2**.
- **Тримиране/„дооформяне“ на пептидите** (ERAP) и **зареждане върху MHC I** (с помощта на шаперони като tapasin).
- **Трафик на комплекса пептид–MHC I към клетъчната повърхност**, където той става „витрина“ за имунно разпознаване.

Тази стъпка е критична, защото голяма част от туморните механизми за избягване са насочени именно към **дефекти в антигенната обработка и представяне** (напр. загуба на β2-микроглобулин, downregulation на TAP, LOH в HLA локуси).

3. MHC I представяне → $CD8^+$ Т-клетъчно разпознаване и активиране

3.1. Примиране (иницииране) на $CD8^+$ отговора

В реални условия ефективният $CD8^+$ отговор обикновено се формира след **примиране в лимфни органи** от **дендритни клетки**, често чрез **кръстосано представяне** на туморни антигени (класически механизъм, развит концептуално в работите на Michael Bevan за cross-priming/cross-presentation). Това изисква:

- представяне на пептид–MHC I към TCR на наивни $CD8^+$ клетки;
- **ко-стимулация** (CD28–B7);
- „сигнал 3“ – про-инфламаторни цитокини (напр. IL-12, тип I интерферони), които усилват диференциацията към ефекторни CTL.

3.2. Ефекторно разпознаване в туморната тъкан

Активираните CTL мигрират към тумора и разпознават туморните клетки чрез **TCR–пептид–MHC I** взаимодействие (класическата MHC-ограниченост е демонстрирана фундаментално от Doherty и Zinkernagel).

4. $CD8^+$ CTL → елиминиране на имуногенни клонове

След разпознаване CTL елиминират туморни клетки чрез няколко основни механизма:

- **Перфорин/гранзим-медиирана цитотоксичност** (индуциране на апоптоза).
- **Fas–FasL път** (смъртен рецептор).
- Секреция на **IFN-γ**, който:
  - усилва MHC I експресията и антигенната обработка (парадоксално може временно да увеличи видимостта на тумора),
  - има антипролиферативни ефекти,
  - ремоделира туморната микросреда.

В тази фаза се реализира „имунният надзор“ в строг смисъл: **високоимуногенните клонове** (с ясно представими неоепитопи) биват елиминирани.

5. Елиминация → селекция на по-слабо разпознаваеми варианти (имуноедитиране)

Тук е същинската „едитираща“ част от модела на **Dunn–Old–Schreiber (2002)**: имунният натиск действа като **селективен филтър**. Оцеляват и се разширяват варианти, които:

5.1. Намаляват антигенността/имуногенността

- загуба на мутиралия антиген (антиген-loss варианти);
- клонална еволюция към по-нисък „neoantigen burden“.

5.2. Нарушават представянето по MHC I

- дефекти в **β2-микроглобулин**;
- downregulation/мутации в **TAP**, tapasin и други компоненти на антигенния процесинг;
- HLA-LOH.

5.3. Активират имуносупресия в микросредата

- повишена експресия на **PD-L1** и други чекпойнт-лиганди;
- секреция на **TGF-β, IL-10**, метаболитни механизми

(напр. IDO път);

- рекрутиране на **Treg** и **MDSC** популации, които потискат ефекторните Т клетки.

5.4. Превключват към фенотип на резистентност

- промени в сигнални пътища, които намаляват чувствителността към IFN-γ или апоптоза;
- повишена репарация на ДНК, антиапоптотични програми и др.

Експериментално, селекция към по-слабо имуногенни тумори в миши системи е демонстрирана убедително от **Schreiber и сътр. (2011)**, като резултатите са концептуално съгласувани с модела от 2002 г.

6. Селекция → клинично проявен тумор (escape)

Когато натрупаните „escape" характеристики надвишат ефективността на имунния контрол, туморът:

- расте прогресивно,
- става клинично откриваем,
- често носи белези на предходен имунен натиск (напр. изчерпани Т клетки, доминиращи имуносупресивни пътища, дефекти в MHC I).

Важен детайл: **загубата на MHC I**, която подпомага бягството от $CD8^+$ Т клетки, може да увеличи уязвимостта към **NK клетки** („missing-self" логика). Затова в реални тумори често се наблюдава *балансирано* намаляване на антигенното представяне или комбиниране с механизми, които ограничават NK активността—което обяснява защо ролята на NK спрямо $CD8^+$ остава контекст-зависима и нерешена в човешките солидни тумори.

Обобщаваща интерпретация

Този механизъм показва фундаментален парадокс: **имунната система защитава организма**, като унищожава най-видимите (имуногенни) туморни клонове, но същевременно **подбира оцелели варианти**, които са по-трудно разпознаваеми и често по-адаптивни към туморната микросреда. Именно това е академичната същност на имуноедитиране според Dunn, Old и Schreiber: не просто „надзор", а **еволюционна динамика под имунен натиск**, която може да завърши с клинична изява на тумор с „оформен" имунно-резистентен фенотип.

Ключови нерешени въпроси

Въпреки силната експериментална подкрепа при животински модели, остават съществени неизвестни, особено по отношение на човека:

- **Съществува ли реално равновесната фаза при хора?** Директното ѝ доказване е изключително трудно поради липсата на маркери и невъзможността за дългосрочно проследяване на субклинични тумори.
- **Колко дълго може да продължи равновесието?** Хипотезите варират от месеци до десетилетия, но липсват количествени данни.
- **Какво е относителното значение на $CD8^+$ Т клетките спрямо NK клетките?** Не е ясно дали адаптивният имунитет доминира напълно или вродените механизми имат равностойна роля в различните фази.

Експериментални доказателства и ограничения

В по-късна работа **Robert D. Schreiber** и сътр., публикувана в *Science* (2011), демонстрират убедително, че при миши модели имунната система селектира тумори с по-ниска имуногенност.

За разлика от това, при **човешки солидни тумори** доказателствата за имуноедитиране остават предимно **косвени** – базирани на геномни анализи, имунохистохимия и клинични корелации, но без директно проследяване на целия процес.

Заключение

Моделът на Dunn, Old и Schreiber представлява фундаментална концепция в съвременната туморна имунология. Той предлага обединяваща рамка, която обяснява както противотуморния имунитет, така и възникването на имунно-резистентни тумори, но същевременно подчертава границите на настоящото ни разбиране – особено при човека.

4. Неоантигени и туморна мутационна натовареност (TMB)

4.1 Дефиниции и концептуална връзка „TMB → неоантигени → имуногенност"

Туморната мутационна натовареност (Tumor Mutational Burden, TMB) се използва като количествен сурогат за вероятността туморът да генерира **неоантигени** (неоепитопи) – пептиди, произхождащи от соматични мутации, които могат да бъдат представени чрез **MHC клас I/II (HLA)** и разпознати от Т клетки. В литературата TMB обичайно се дефинира като **брой соматични (често: несинапсни) мутации на мегабаза (mut/Mb) секвенирана кодираща/таргетна област**, с вариации според платформата и биоинформатичния pipeline.

В имунологичен план логиката е следната: повече мутации → по-голям шанс някои от тях да създадат **пептиди с подходящо MHC-свързване**, достатъчна експресия и обработка → по-голяма вероятност за **неоантиген-специфичен $CD8^+$/$CD4^+$ отговор** при деблокиране на имунни чекпойнти (PD-1/PD-L1, CTLA-4).

4.2 Теоретична рамка и емпирични основания

Snyder и сътр. (N Engl J Med, 2014) показват, че по-високата мутационна тежест при меланом корелира с клинична полза от **CTLA-4 блокада (ipilimumab)** и идентифицират неоантигенни характеристики, асоциирани с отговор. Това изследване често се цитира като ранно човешко доказателство за „генетична основа" на отговора към чекпойнт инхибиция, но е важно прецизно да се отбележи, че става дума за **CTLA-4**, а не за PD-1 блокада.

Rizvi и сътр. (Science, 2015) демонстрират при **недребноклетъчен белодробен карцином**, че по-високата

мутационна тежест и неоантигенна тежест корелират с по-добър отговор към **PD-1 блокада**, като описват и примери за неоантиген-специфични $CD8^+$ отговори, паралелни на туморна регресия.

На клинично-регулаторно ниво концепцията TMB като биомаркер е подкрепена и от тумор-агностичното одобрение на pembrolizumab за **TMB-high** солидни тумори (праг ≥10 mut/Mb в конкретния контекст на одобрението), което илюстрира, че TMB може да има практическа предиктивна стойност, макар и с ограничения.

4.3 „Разнобой": защо TMB не е детерминистичен предиктор

Емпиричното наблюдение, че **TMB не предсказва отговора еднозначно**, има няколко взаимно допълващи се обяснения:

4.3 Някои тумори с висока TMB не отговарят

Високата TMB увеличава *вероятността* за неоантигени, но не гарантира:

- адекватна **експресия** на мутантния транскрипт/протеин;
- ефективен **антигенен процесинг и представяне** (вкл. дефекти в HLA, β2-микроглобулин, TAP);
- наличие на **функционален T-cell инфилтрат** и подходяща възпалителна среда;
- отсъствие на доминиращи **имуносупресивни механизми** (Treg/MDSC, TGF-β ос, метаболитни бариери, изчерпване на Т клетки).

Тоест, TMB може да е висока, но туморът да е „имунологично студен" или да има „hard escape" механизми.

4.4. Някои тумори с ниска TMB показват клиничен отговор

Ниска TMB не изключва силен имунен отговор, ако:

- има малък брой **високоимуногенни** неоепитопи (висока „качество", ниско „количество");
- присъстват **вирусни антигени** (HPV, EBV и др.) или други силни тумор-асоциирани антигени;
- туморът има фенотип на **предварително съществуващ** Т-клетъчен инфилтрат, който чекпойнт блокадата „освобождава".

4.5. Не всички мутации генерират представими епитопи

От всички соматични мутации, само малка част водят до:

- пептид, който се **генерира** (протеазомно/лизозомно),
- **транспортира** и **зарежда** върху HLA,
- и се показва на повърхността в достатъчно количество, за да преодолее прага на разпознаване.

Следователно TMB е груб прокси за „неоантигенен потенциал", но не измерва директно „неоантигенна реализация".

Алгоритмите за MHC-свързване и имуногенност са несъвършени

Биоинформатичното предсказване обикновено оценява **HLA-свързване** (афинитет/ранг), но:

- представянето зависи и от **процесинг**, **стабилност на комплекса пептид–HLA**, конкуренция с други пептиди;
- „свързване ≠ имуногенност": нужна е и **TCR разпознаваемост**, която не се предсказва надеждно само от HLA-афинност.

Ключов въпрос: какво прави един неоепитоп „ефективен" *in vivo*?

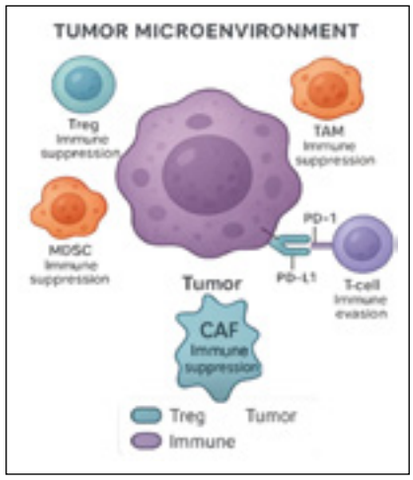
В академичен синтез „ефективният" неоепитоп *in vivo* обикновено изисква съвпадение на няколко условия (качествени критерии), които надхвърлят TMB:

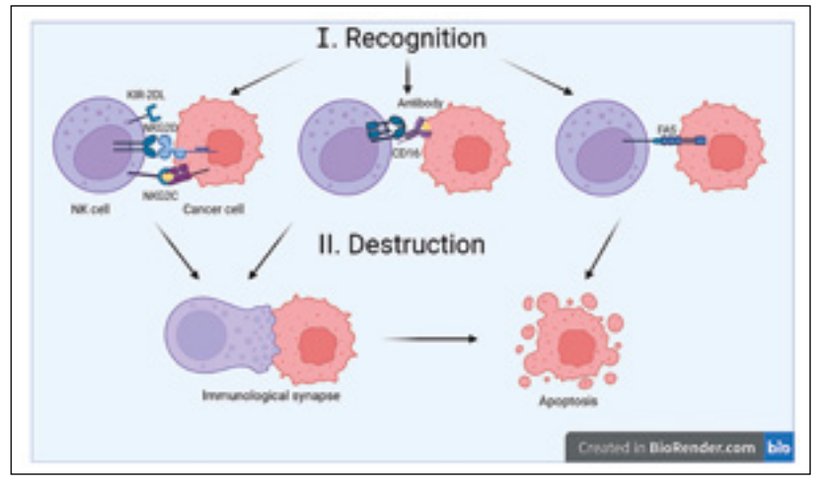
- **Клоналност и туморна „покривност"** Неоепитопът е по-вероятно да е релевантен, ако мутацията е **клонална** (присъства в голяма част от туморните клетки), а не субклонална. Това увеличава шанса имунният натиск да има клиничен ефект.
- **Достатъчна експресия на мутантния алел** Без транскрипция/транслация и достатъчно количество антиген, няма ефективна презентация.
- **Ефикасен процесинг и презентация** Пептидът трябва да се **генерира** и **представя** стабилно чрез конкретния HLA контекст на пациента.
- **Висока функционална „разпознаваемост" от TCR репертоара** Нужен е наличен (или индуцируем) Т-клетъчен клон, който разпознава пептид–HLA комплекса с достатъчна авидност и функционален профил.
- **Подходяща туморна микросреда** Дори при отличен неоепитоп, доминираща имуносупресия, липса на дендритно примиране или силно „изчерпване" на Т клетките може да блокира реалния ефект.
- **Съвместимост с механизма на терапията** PD-1 блокадата работи най-добре, когато има „готов", но инхибиран Т-клетъчен отговор; при липса на такъв, високата TMB сама по себе си може да не е достатъчна.

Заключение

Работите на **Snyder и сътр. (2014)** и **Rizvi и сътр. (2015)** поставят основата на идеята, че **по-високата мутационна/неоантигенна тежест** увеличава вероятността за клиничен отговор към чекпойнт блокада, но клиничният „разнобой" показва, че TMB е **вероятностен, а не причинно-детерминистичен** биомаркер. Реалната *in vivo* ефективност на неоепитопа зависи от „качеството" (клоналност, презентация, TCR разпознаваемост) и контекста (микросреда, имуносупресия), не само от броя мутации.

Туморна микросреда (Tumor Microenvironment, TME): екосистемен модел





1. Концептуална рамка: TME като динамична екосистема

Туморната микросреда (TME) представлява сложна, динамична и многоизмерна екосистема, съставена от злокачествени клетки, имунни клетки (вродени и адаптивни), фибробласти, ендотелни клетки, екстрацелуларен матрикс, цитокини, хемокини и метаболитни фактори. В този модел туморът не се разглежда като автономна маса от трансформирани клетки, а като **резултат от коеволюция** между неопластичните клетки и техния микросредов контекст.

Класичната рамка на „отличителните белези на рака“, формулирана от **Douglas Hanahan** и **Robert Weinberg**, е разширена през 2011 г. с включването на *избягването на имунното разрушаване* като фундаментален белег на неоплазията. Това утвърждава имунната система не просто като пасивен наблюдател, а като централен регулатор на туморния растеж и еволюция.

В този смисъл TME може да бъде описана като **екосистема със селективни налягания**, в която:

- имунният надзор действа като еволюционен филтър,
- туморните клетки развиват механизми за адаптация и имунно избягване,
- съставът и функционалното състояние на микросредата определят клиничния изход.

2. Имунно-екосистемен модел и „Cancer-Immunity Cycle“

През 2013 г. **Lieping Chen** и **Ira Mellman** формулират концепцията за *Cancer-Immunity Cycle*, която предоставя механистична и системна рамка за разбирането на противотуморния имунен отговор. Този цикъл описва последователни, но взаимозависими етапи, които трябва да бъдат ефективни, за да се осъществи имунно-медиирано унищожение на тумора.

3. Механистична схема на противотуморния имунен отговор

- **Освобождаване на туморни антигени** Клетъчната смърт (апоптоза, некроза, имуногенна клетъчна смърт) води до освобождаване на неоантигени и тумор-асоциирани антигени. Качеството и количеството на тези антигени зависят от геномната нестабилност и мутационния товар на тумора.
- **Захващане и представяне от дендритни клетки** Дендритните клетки (DCs) улавят антигените и ги представят чрез MHC I и II молекули. Функционалната зрялост на DCs е критично зависима от сигнали за опасност (DAMPs) и от цитокиновата среда в TME.
- **Примиране и активация в лимфните възли** В дренiращите лимфни възли наивните Т-клетки се активират чрез взаимодействие TCR–MHC/пептид, костимулиращи сигнали (CD28–B7) и цитокини. Нарушения на този етап водят до толеранс или анергия.
- **Т-клетъчна миграция и инфилтрация в тумора** Активираните ефекторни Т-клетки трябва да мигрират през ендотела и стромата. Ангиогенезата, абнормната васкулатура и фиброзната строма често действат като физически и биохимични бариери.
- **Разпознаване на туморните клетки** Цитотоксичните Т-лимфоцити разпознават туморните клетки чрез специфични пептиди, представени от MHC I. Загубата на MHC експресия или антигенна хетерогенност подкопават този етап.
- **Унищожение на туморните клетки** Лизисът се осъществява чрез перфорин/гранзим, Fas–FasL или цитокин-медиирани механизми. Успешното унищожение затваря цикъла, водейки до ново освобождаване на антигени.

4. Отворени въпроси и неизвестни в рамките на TME

Въпреки концептуалната яснота на цикъла, остават фундаментални нерешени проблеми:

- **Защо някои тумори са „cold“?** „Студените“ ту-

мори се характеризират с липса или минимална Т-клетъчна инфилтрация. Причините включват нисък мутационен товар, дефекти в антигенното представяне, имуносупресивна строма и доминация на регулаторни или миелоидни клетки.

- **Какво определя пространствената организация на имунните клетки?** Не само броят, но и *локализацията* на имунните клетки (интратуморално, периферно, стромално) има функционално значение. Пространствените градиенти на кислород, метаболити и хемокини формират „имуно-ниши“ в рамките на TME.
- **Каква е ролята на третичните лимфоидни структури (TLS)?** TLS наподобяват лимфни възли и се асоциират с локално антигенно представяне и поддържане на ефекторни и паметови Т-клетки. Тяхното значение като активни центрове на противотуморен имунитет или просто маркери на „възпалена“ TME остава предмет на дебат.

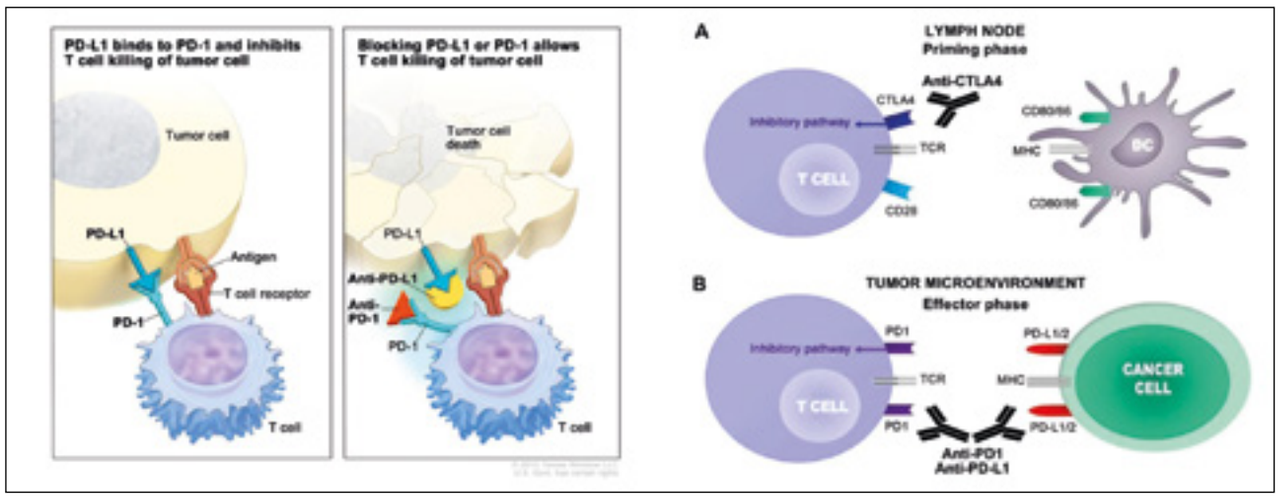
5. Прогностична и клинична значимост

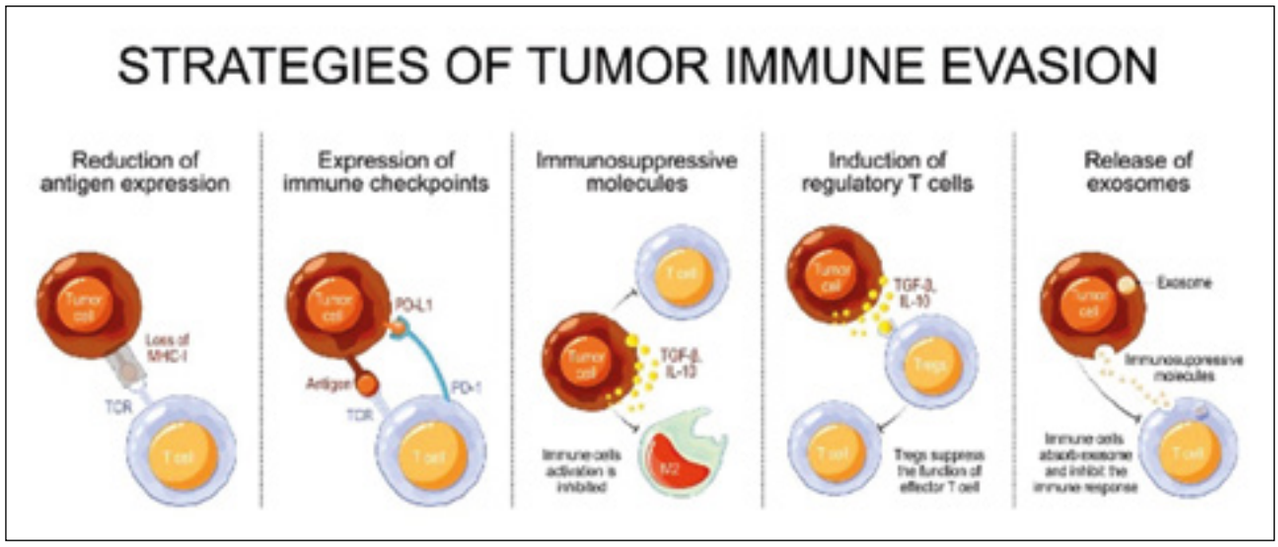
Работата на **Jérôme Galon** и **Wolf Fridman** (Nat Rev Cancer, 2017) демонстрира, че плътността, типът и локализацията на имунния инфилтрат имат силна прогностична стойност, често надминаваща класическите TNM критерии. Въпреки това, **универсален модел**, приложим за всички туморни типове, все още липсва поради екстремната хетерогенност на TME.

Заключение

TME като екосистемен модел интегрира имунология, онкология и еволюционна биология. „Cancer-Immunity Cycle“ предоставя мощна механистична рамка, но реалната туморна микросреда често прекъсва или изкривява този цикъл. Разбирането на причините за тези прекъсвания е ключово за развитието на персонализирана имунотерапия и за прехода от описателна към предиктивна онкоимунология.

VI. ИМУННИ КОНТРОЛНИ ТОЧКИ: МЕХАНИЗМИ НА РЕЗИСТЕНТНОСТ





Имунотерапиите, насочени срещу имунните контролни точки (immune checkpoint inhibitors, ICI), представляват един от най-значимите клинични пробиви в онкологията през последните две десетилетия. Те се основават на възстановяването на противотуморната активност на Т-лимфоцитите чрез блокиране на инхибиторни сигнални пътища, които физиологично ограничават имунния отговор с цел поддържане на периферна толерантност. Въпреки впечатляващите и често дълготрайни клинични отговори, значителна част от пациентите демонстрират първична или вторична резистентност към този терапевтичен подход.

Клинични пробиви

Първото убедително доказателство за клиничната ефективност на блокадата на имунните контролни точки е публикувано от **F. Stephen Hodi и сътр. (2010)**. В това рандомизирано клинично проучване се показва, че ipilimumab – моноклонално антитяло срещу CTLA-4 – води до статистически значимо удължаване на общата преживяемост при пациенти с метастатичен меланом. Този резултат за първи път демонстрира, че модулирането на имунния отговор може да промени естествения ход на напреднало злокачествено заболяване.

Вторият ключов пробив е докладван от **Suzanne L. Topalian и сътр. (2012)**, които описват клиничната активност на nivolumab – антитяло срещу PD-1 – при различни солидни тумори, включително меланом, недребноклетъчен белодробен карцином и бъбречно-клетъчен карцином. Тези данни утвърждават PD-1/PD-L1 оста като централна терапевтична мишена и поставят основите на съвременната имуноонкология.

Първична резистентност

Първичната (интринзична) резистентност се дефинира като липса на клиничен отговор още от началото на терапията. Един от най-често описваните механизми е **липсата на туморна инфилтрация от ефекторни Т-клетки**, т.нар. „имуно-студени“ тумори. При тях отсъствието на предварително съществуващ противотуморен имунен отговор прави блокадата на контролни точки неефективна.

Друг ключов механизъм включва **дефекти в сигнализацията на интерферон-γ (IFN-γ)** – цитокин, който е от съществено значение за антигенната презентация и за инхибирането на туморния растеж. **Alexander Zaretsky и сътр. (NEJM, 2016)** показват, че мутации в JAK1/JAK2 водят до нарушена IFN-γ сигнализация и клинична резистентност към PD-1 блокада.

Трети добре охарактеризиран механизъм е **загубата на β2-microglobulin**, структурен компонент на MHC клас I комплекса. Тази загуба води до дефектна експресия на MHC I на туморните клетки и невъзможност за разпознаването им от $CD8^+$ Т-лимфоцитите, което прави Т-клетъчния имунен отговор функционално неефективен.

Вторична резистентност

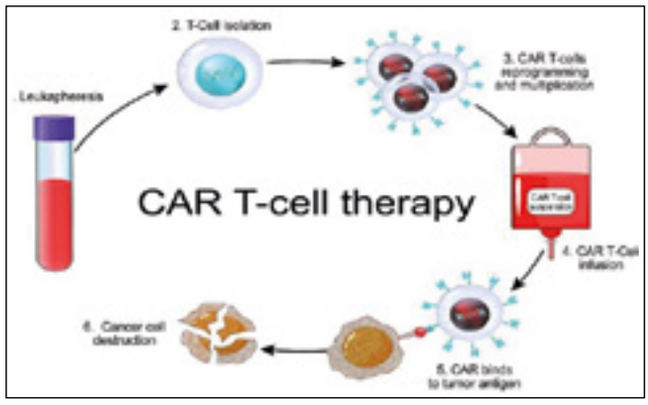
Вторичната (придобита) резистентност се развива след първоначален клиничен отговор и често е резултат от **клонална селекция** на туморни клетки, които притежават генетични или епигенетични изменения, позволяващи им да избягат от имунния контрол.

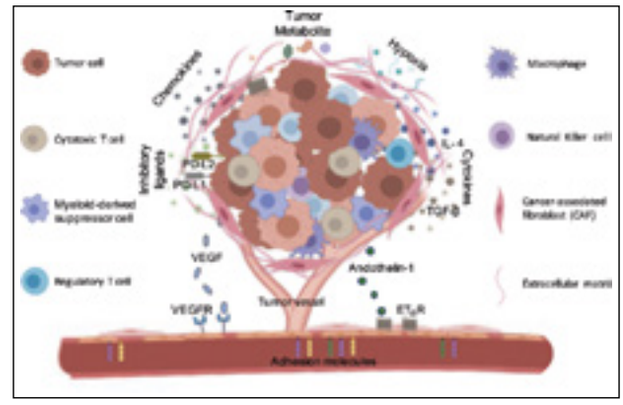
Допълнителен важен механизъм е **индукцията на алтернативни инхибиторни рецептори** върху Т-клетките, като TIM-3 и LAG-3. След блокиране на PD-1 или CTLA-4, туморната микросреда може да стимулира експресията на тези рецептори, водещо до функционално изтощение (exhaustion) на Т-лимфоцитите и загуба на ефекторна активност.

Отворени въпроси и бъдещи перспективи

Въпреки значителния напредък, остава **неизяснен въпросът кой механизъм на резистентност доминира при различните туморни типове** и при отделните пациенти. Вероятно резистентността е резултат от комплексно взаимодействие между туморната генетика, имунната микросреда и терапевтичния натиск. По-доброто разбиране на тези процеси е ключово за разработването на рационални комбинирани терапии и за персонализирането на имунотерапията в бъдеще.

VII. CAR-T КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ И СОЛИДНИ ТУМОРИ





Химерните антиген-рецепторни Т-клетки (CAR-T cells) представляват една от най-иновативните форми на персонализирана имунотерапия, базирана на генетично модифициране на автоложни Т-лимфоцити с цел специфично разпознаване и унищожаване на туморни клетки. Докато успехът на CAR-T терапията при хематологични малигнености е безспорен, нейното приложение при солидни тумори остава сериозно предизвикателство.

Клиничен пробив при хематологични неоплазии

Първото убедително клинично доказателство за терапевтичния потенциал на CAR-T клетките е публикувано от **Shannon L. Maude и колектив (NEJM, 2014)**. В това проучване се демонстрира изключително висока честота на пълна ремисия при деца и млади възрастни с рефрактерна или рецидивирала В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ALL), лекувани с CD19-насочени CAR-T клетки. Тези резултати променят парадигмата в лечението на хематологичните злокачествени заболявания и утвърждават CAR-T терапията като потенциално лечебен подход.

Основни ограничения при солидните тумори

Въпреки успеха при ALL и други В-клетъчни неоплазии, транслацията на CAR-T технологията към солидни тумори се сблъсква с редица биологични и микроекологични бариери.

1. Антигенна хетерогенност

Солидните тумори се характеризират с изразена вътретуморна и интертуморна хетерогенност. За разлика от CD19 при В-клетъчните малигнености, повечето тумор-асоциирани антигени в солидните тумори са неравномерно експресирани или присъстват и в нормални тъкани. Това създава риск от антиген-негативен „escape“ и ограничава трайността на отговора.

2. Физическа бариера – туморна строма

Плътната туморна строма, богата на фибробласти, екстрацелуларен матрикс и абнормна васкулатура, значително възпрепятства инфилтрацията и персистенцията на CAR-T клетките в туморната маса. Тази механична бариера е особено изразена при карциноми на панкреаса, гърдата и дебелото черво.

3. Метаболитна супресия

Туморната микросреда е метаболитно враждебна за ефекторните Т-клетки. Повишената гликолиза на туморните клетки води до натрупване на лактат, ацидоза и хипоксия, които директно потискат Т-клетъчната функция, пролиферация и цитотоксичност. Тези фактори ограничават ефективността дори на генетично оптимизирани CAR-T клетки.

4. Т-клетъчно изтощение

Хроничната антигенна стимулация и инхибиторните сигнали в туморната микросреда водят до функционално изтощение (exhaustion) на CAR-T клетките. Това състояние се характеризира с намалена продукция на цитокини, редуцирана цитотоксичност и повишена експресия на инхибиторни рецептори, наподобявайки класическото изтощение на ендогенните Т-лимфоцити.

Концептуален анализ и синтез

В обзорна и концептуална публикация **Carl H. June и Michel Sadelain (Science, 2018)** систематично анализират тези ограничения и подчертават, че неуспехът на CAR-T терапията при солидни тумори не се дължи на един-единствен механизъм, а на комплексно взаимодействие между антигенна вариабилност, физически бариери и имуносупресивна микросреда.

Отворен въпрос и бъдещи стратегии

Ключов нерешен въпрос в областта остава: **Може ли многоспецифичният CAR дизайн да преодолее антигенната вариабилност на солидните тумори?**

Разработват се би- и три-специфични CAR-T клетки, логически „AND/OR“ гейтове и адаптивни CAR системи, които целят едновременно разпознаване на няколко антигена и ограничаване на туморния escape. Комбинирането на тези подходи с модификации, насочени към подобряване на миграцията, метаболитната устойчивост и резистентността към изтощение, представлява една от най-динамично развиващите се области в съвременната имуноонкология.

- кои метаболитни пътища са терапевтично безопасни

VIII. ИМУНОМЕТАБОЛИЗЪМ

1. Въведение и концептуална рамка

Имунометаболизмът представлява интердисциплинарно научно направление, което изследва двупосочната връзка между клетъчния метаболизъм и имунната функция. В рамките на тази парадигма метаболизмът не се разглежда единствено като енергийно обезпечаване на клетката, а като активен регулатор на имунната активация, диференциация, ефекторни функции и дълготрайна памет. Особено значение този подход придобива в онкологията, където туморният микросреда налага силни метаболитни ограничения върху имунните клетки.

2. Метаболитно програмиране на Т-клетките

Фундаментален принос в областта има колективът на Buck и съавтори (Cell, 2017), които демонстрират, че Т-лимфоцитите претърпяват динамично метаболитно програмиране в зависимост от тяхното функционално състояние.

- **Наивни Т-клетки** разчитат основно на окислително фосфорилиране и β-оксидация на мастни киселини, което осигурява енергийна ефективност и поддържане на клетъчната хомеостаза.

- **Активирани ефекторни Т-клетки** преминават към аеробна гликолиза (ефект на Warburg), което позволява бързо производство на АТФ и биосинтетични прекурсори, необходими за пролиферация и синтез на цитокини.
- **Т-клетки на имунната памет** демонстрират междинен метаболитен профил, характеризиращ се с митохондриална гъвкавост и повишена резервна дихателна способност.

Това метаболитно препрограмиране е строго контролирано от сигнални пътища като mTOR, AMPK и HIF-1α, които интегрират хранителни, кислородни и цитокинови сигнали.

3. Метаболитни характеристики на туморната микросреда

Туморът създава специфична метаболитна ниша, която силно ограничава ефективния противотуморен имунен отговор. Основните характеристики включват:

- **Интензивна консумация на глюкоза** от туморните клетки, което води до глюкозен дефицит за инфилтриращите Т-клетки.
- **Повишено производство и натрупване на лактат**, което подкиселява микросредата и директно потиска Т-клетъчната функция и цитотоксичност.
- **Хипоксична среда**, резултат от неадекватна туморна васкуларизация, която променя експресията на гени, свързани с метаболизма и имунната регулация.

Тези фактори действат синергично, за да индуцират функционално изтощение (exhaustion) на Т-клетките и да подпомогнат имунното бягство на тумора.

4. Метаболитна интервенция и имунотерапия – отворени въпроси

Въпреки значителния напредък в разбирането на имуно-метаболитните механизми, остава неясно дали и в каква степен **метаболитната интервенция** може да подобри ефективността на съвременната имунотерапия. Сред ключовите нерешени въпроси са:

- Може ли таргетираното модулиране на глюкозния или липидния метаболизъм селективно да подпомогне Т-клетките, без да стимулира туморния растеж?
- Доколко фармакологичното повлияване на хипоксията и лактатния метаболизъм ще възстанови имунната ефекторна функция in vivo?
- Какви са дългосрочните системни ефекти от комбинирането на метаболитни терапии с чекпойнт-инхибитори?

Заключение

Имунометаболизмът очертава нова концептуална рамка за разбиране на взаимодействието между тумора и имунната система. Макар експерименталните данни да показват, че метаболитното програмиране е ключов фактор за Т-клетъчната функция, клиничното приложение на метаболитни интервенции остава предизвикателство. Необходими са допълнителни систематични и клинични изследвания, за да се определи дали манипулирането на метаболизма може да се превърне в надежден адювант на имунотерапията.

IX. МИКРОБИОМ И ИМУНОТЕРАПИЯ

1. Въведение

През последното десетилетие чревният микробиом се утвърди като ключов модулатор на системния имунитет и като потенциален предиктор за ефективността на имунотерапията при онкологични заболявания. Натрупаните експериментални и клинични данни показват, че съставът и функционалният профил на микробиотата могат да влияят върху активацията на дендритни клетки, Т-лимфоцитна диференциация, продукция на цитокини и степента на имунна инфилтрация в туморната микросреда.

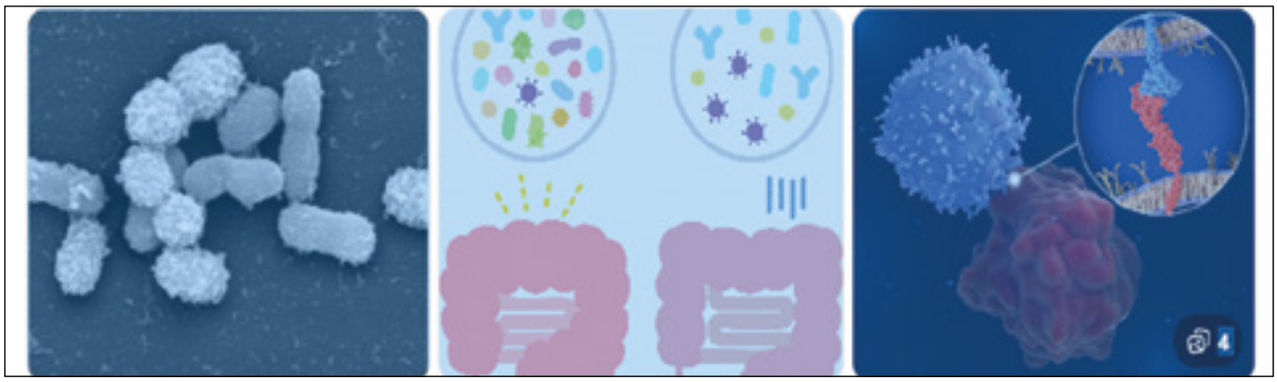
Особено внимание привличат проучванията, свързващи специфични бактериални таксони с отговора към инхибитори на имунните чекпойнти, най-вече анти–PD-1 терапия.

2. Данни от клинични изследвания

Ключов принос в тази област има колективът на Routy и съавтори (Science, 2018), които демонстрират асоциация между наличието на Akkermansia muciniphila в чревния микробиом и по-добър клиничен отговор към PD-1 инхибитори при пациенти с епителни тумори.

В тяхното изследване се установява, че:

- Пациенти, лекувани с антибиотици преди имунотерапия, показват по-ниска преживяемост.
- Наличието на Akkermansia muciniphila корелира с подобрен терапевтичен отговор.
- Фекална трансплантация от „отговарящи“ пациенти към безмикробни мишки възстановява чувствителността към PD-1 блокада.



Тези резултати предполагат, че микробиомът може да действа като имунологичен адювант чрез стимулиране на Th1-отговор, повишена продукция на IL-12 и подобрена антигенна презентация.

3. Вариабилност между кохорти

Въпреки впечатляващите първоначални резултати, последващи изследвания демонстрират значителна вариабилност между различни пациентски кохорти. Наблюдават се различия, обусловени от:

- Географски фактори и хранителни навици;
- Вид на неоплазията;
- Предходна антибиотична или химиотерапия;
- Методология на микробиомния анализ (16S rRNA секвениране срещу shotgun метагеномика).

Тази хетерогенност поставя под въпрос универсалността на конкретни бактериални биомаркери и предполага, че не отделни видове, а функционални микробни консорциуми могат да бъдат от по-голямо значение.

4. Причинно-следствени механизми – нерешени аспекти

Въпреки експерименталните модели при животни, причинно-следствената връзка между Akkermansia muciniphila и клиничния отговор остава частично неясна.

Основните нерешени въпроси включват:

- Дали бактериалният вид сам по себе си е достатъчен за имуномодулация или действа в контекста на цялостен микробен екосистемен профил?
- Какви са молекулярните медиатори – метаболити (късоверижни мастни киселини), повърхностни протеини или муцин-деградираща активност?
- Възможно ли е микробиомът да влияе индиректно чрез промяна на системния метаболизъм и имуноендокринни оси?

Понастоящем съществува вероятност наблюдаваните асоциации да отразяват съпътстващи имунологични състояния, а не директна каузална връзка.

5. Фекална микробиотна трансплантация (FMT) – клиничен потенциал и ограничения

Фекалната микробиотна трансплантация се разглежда като потенциален инструмент за „препрограмиране“ на микробиома с цел повишаване на ефективността на имунотерапията. Пилотни клинични проучвания показват, че FMT от донори-„отговарящи“ може да индуцира частичен терапевтичен отговор при пациенти, резистентни към PD-1 блокада.

Въпреки това остават съществени ограничения:

- Липса на стандартизирани донорски критерии;
- Нестабилност на микробиомната колонизация във времето;
- Потенциален риск от пренасяне на патогенни или проинфламаторни микроорганизми;
- Недостатъчно дългосрочни данни за безопасност и устойчив ефект.

Понастоящем не е ясно дали FMT може да осигури стабилен и възпроизводим клиничен резултат при широки пациентски популации.

6. Заключение

Взаимодействието между микробиома и имунотерапията представлява обещаваща, но все още развиваща се научна област. Данните на Routy и съавтори очертават Akkermansia muciniphila като потенциален модулатор на отговора към PD-1 инхибитори, но вариабилността между кохорти и ограниченото разбиране на причинно-следствените механизми налагат предпазливост.

Необходими са мащабни, проспективни, мултицентрови изследвания с функционален метагеномен анализ и стандартизирани интервенционни протоколи, за да се установи дали микробиомната модулация –

включително чрез фекална трансплантация – може да се превърне в надежден терапевтичен адювант в онко-имунотерапията.

X. НАЙ-КРИТИЧНИТЕ НЕРЕШЕНИ ВЪПРОСИ

Настоящият раздел синтезира пет ключови, концептуално и клинично най-натоварени нерешени въпроса в съвременната туморна имунология и имунотерапия. Те се отнасят едновременно до (i) измеримостта и предсказуемостта на отговора, (ii) биологията на тумор–имунната екосистема, и (iii) еволюционната динамика на резистентността. Макар отделните направления да са интензивно разработвани от множество авторски колективи, общият проблем остава: как да се конструира интегративен, възпроизводим и клинично приложим модел, който да превежда мулти-омните данни в терапевтични решения.

1) Как да дефинираме универсален предиктивен биомаркер?

Проблемът. В контекста на имунотерапията „универсален“ биомаркер би означавал измерим параметър (или минимален панел), който стабилно предсказва клиничен отговор през: (а) различни туморни локализации, (б) различни терапевтични модалности (анти–PD-1/PD-L1, анти–CTLA-4, биспецифични антитела, клетъчни терапии), и (в) различни популации и лабораторни платформи. На практика наличните маркери (напр. PD-L1 експресия, TMB, MSI-H/dMMR, инфилтрация от $CD8^+$ Т-клетки) имат ограничена преносимост между тумори и често страдат от платформа-зависима вариабилност.

Основни научни препятствия.

- **Контекстна зависимост:** един и същ биомаркер може да има различно значение при различни туморни имунни „пейзажи“ (напр. различна антигенност, микросреда, микробиом).
- **Пространствена и времева хетерогенност:** биопсията улавя ограничена част от тумора и от конкретен момент; отговорът към терапията е динамичен процес.
- **Функционална срещу количествена информация:** наличието на Т-клетки не означава ефективност; важна е функционалната им компетентност, метаболитното им състояние и степента на изтощение.

Възможна рамка за „универсалност“. В академичната литература се консолидира разбирането, че универсалният предиктор вероятно няма да бъде единичен маркер, а **композитен индекс**, включващ:

- **туморна антигенност** (неоантигени/клоналност на мутациите),
- **имуноинфилтрация и функционалност** ($CD8^+$/Treg баланс, интерферон-сигнатура, T-cell receptor клонираност),
- **имуносупресивни оси** (TGF-β програма, миелоидна доминация),
- **динамични маркери в кръвта** (ctDNA кинетика, циркулиращи имунни субпопулации). Критично условие е **стандартизиране на аналитичните платформи**, предварително дефинирани cut-offs и проспективна валидация.

2) Кои механизми определят „горещ“ срещу „студен“ тумор?

Понятиен апарат. „Горещ“ тумор обикновено обозначава тумор с висока Т-клетъчна инфилтрация, интерферонова активност и наличие на предшестващ имунен натиск, докато „студен“ тумор се характеризира с липса на ефекторни Т-клетки в паренхима, доминация на имуносупресивни клетки или механизми на изключване (immune exclusion).

Ключови механистични оси.

- **Антигенност и представяне:** недостатъчна неоантигенност или дефекти в MHC/антиген-презентиращите пътища могат да ограничат priming-а на Т-клетки.
- **Трафик и хемокини:** липса на CXCL9/10, абнормна васкулатура или ендотелен „анергичен“ фенотип могат да предотвратят навлизането на Т-клетки.
- **Имуносупресивна микросреда:** TGF-β-медиирано изключване, миелоидни супресорни клетки (MDSC), TAM-поляризация, аденозинова ос, лактат/ацидоза и хипоксия могат да редуцират ефекторността.
- **Строма и екстрацелуларен матрикс:** физически бариери и фиброзна ремоделация водят до „капсулиране“ на имунния инфилтрат в периферията.

Нерешеният аспект. Най-критичният нерешен проблем е **йерархията на причините**: в различни тумори водещият „спусък“ за студен фенотип може да бъде различен (антигенност, васкуларна дисфункция, строма, метаболитна супресия). Това означава, че успешното „затопляне“ вероятно изисква **персонализирана комбинационна стратегия** (напр. локална радиотерапия/ваксина + чекпойнт блокада + TGF-β или миелоидно таргетиране).

3) Как да предотвратим клонална имунна селекция?

Еволюционна перспектива. Имунотерапията налага силен селективен натиск върху тумора. Под този натиск могат да се разширят туморни субклони, които избягват имунното разпознаване (антигенна загуба), нарушават антигенната презентация (B2M/MHC дефекти), или активират алтернативни имуносупресивни програми. Това е **клонална имунна селекция**, аналогична на селекцията под таргетна терапия.

Стратегически направления за превенция.

- **Поливалентно таргетиране:** насочване към множество антигени/епитопи едновременно (ваксини, мултиспецифични подходи, TCR-репертоар разширяване), за да се намали вероятността от escape чрез единична загуба.
- **Ранна интервенция и минимална остатъчна болест:** колкото по-ниска е туморната маса и хетерогенност, толкова по-ограничено е „полето“ за селекция.
- **Комбиниране на имунни модалности:** чекпойнт блокада + миелоидна модулация + метаболитни интервенции (напр. аденозинова ос) може да редуцира пътищата за резистентност.
- **Адаптивно терапевтиране, базирано на мониторинг:** динамично следене на ctDNA и имунни маркери, с ескалация или смяна на терапията при ранни сигнали за резистентност.

Нерешено ядро. Липсват универсални правила кои комбинации минимизират еволюционния потенциал на тумора при конкретен пациент, без да се увеличи неприемливо токсичността. Това е оптимизационен проблем между **ефикасност, токсичност и еволюционен риск**.

4) Как да интегрираме геномика, метаболомика и имунология?

Проблемът на интеграцията. Мулти-омните слоеве са различни по мащаб, динамика и шум:

- геномиката е относително „статична“ (мутационен профил),
- транскриптом/протеом са динамични и контекстни,
- метаболомиката е силно зависима от микросреда, хранене, микробиом и лекарствени въздействия,
- имунните фенотипи са многокомпонентни и пространствено организирани.

Най-важните методологични предизвикателства.

- **Съпоставимост на данните:** различни платформи, различни нормализации и batch ефекти.
- **Пространствена организация:** решаващо е къде се намират клетките (периферия vs център; контакт тумор–имунни клетки).
- **Причинност срещу корелация:** мулти-омните подписи често описват асоциации без доказуем механизъм.

Перспективна академична рамка.

- **Единна „пациент-специфична карта“:** комбиниране на (i) туморни мутации и антигенност, (ii) пространствена транскриптомика/протеомика, (iii) метаболитни ограничения (глюкоза/лактат/хипоксия), (iv) имунен репертоар и функционални тестове.
- **Моделиране на взаимодействията като мрежа:** възлите са клетъчни популации и метаболитни потоци, а ребрата — сигнални и метаболитни зависимости.
- **Клинично приложим изход:** интеграцията трябва да води до действие (избор на комбинация/последователност), а не само до описателен профил.

Нерешеното. Преходът от „описателна мулти-омика“ към **проспективно валидиран, терапевтично полезен алгоритъм** все още е ограничен.

5) Може ли ракът да бъде трайно контролиран чрез имунна памет?

Концептуален паралел. Идеята за траен контрол чрез имунна памет наподобява контрол на хронични вируси: постоянен, нискостепенен имунен надзор, който предотвратява клинична прогресия. При някои пациенти, постигнали дълготрайни ремисии след чекпойнт инхибитори, се предполага участие на устойчиви популации паметови Т-клетки.

Критични биологични условия за траен контрол.

- **Стабилни и представими антигени:** ако ключовите антигени са клонални и не се губят лесно, вероятността за дълготраен надзор е по-висока.
- **Поддържане на функционалност:** паметовите клетки трябва да избегнат хронично изтощение и метаболитна супресия.
- **Контрол на нишите:** микросредата трябва да позволява периодично реактивиране (антиген-презентация, цитокинова подкрепа) без доминираща имуносупресия.

Ограничения и нерешени въпроси.

- Дали имунната памет може да контролира тумор с висока пластичност и хетерогенност?
- Каква е ролята на В-клетъчни отговори и тумор-асоциирани антитела?
- Възможно ли е да се индуцира „ваксиноподобна“ памет срещу неоантигени, която да е достатъчно широка и устойчива?

Работна хипотеза. Вероятно „излекуване“ чрез памет ще бъде реалистично само за подгрупи тумори и пациенти, докато за други целта може да бъде **функционален контрол** (дългосрочно потискане) чрез поддържащи имунни механизми и периодични бустери/комбинации.

Обобщаващ синтез

Петте нерешени въпроса се свеждат до една обща научно-клинична задача: **да се преведе сложната, еволюираща биология на тумор–имунната система в надеждни, възпроизводими и персонализирани решения**. Универсалният биомаркер вероятно ще бъде композитен и динамичен; „горещият/студеният" статус ще изисква причинно ориентирана стратификация; клоналната селекция налага еволюционно информирани комбинации; интеграцията на мулти-омиката трябва да бъде стандартизирана и клинично целева; а трайният контрол чрез имунна памет остава най-амбициозната, но биологично правдоподобна цел при определени условия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имунологията на рака не страда от липса на данни, а от:

- хетерогенност
- липса на интегративни модели
- ограничена транслация от миши към човешки системи
- динамичност на имунната еволюция

Основният разнобой в полето не е дали имунитетът влияе на рака, а:

кога, при кого, по какъв механизъм и как да бъде предсказано това клинично.

I. КОНЦЕПТУАЛЕН ГРАФИЧЕН МОДЕЛ (СХЕМАТИЧНО ОПИСАНИЕ)

Модел: „Многослоен имунен филтър"

Ниво 1: Геномно

Мутации → неоантигени → MHC представяне

Ниво 2: Клетъчно

Дендритни клетки → CD8+ T клетки → инфилтрация

Ниво 3: Микросреда

Строма + MDSC + Treg + метаболитна конкуренция

Ниво 4: Системно

Микробиом + възпалителен статус + хормонални фактори

Ниво 5: Еволюционно

Клонална селекция → имуноедиторство → резистентност

Критична неизвестност:

Кое ниво е лимитиращо при конкретен пациент?

II. МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛИ НА ТУМОРНО–ИМУННА ДИНАМИКА

1. Класически модел на Лотка–Волтера (адаптиран)

$dT/dt = aT - bTI$
$dI/dt = cTI - dI$

където:
T = туморни клетки
I = имунни клетки

Проблем:
Моделът не отчита:

- имунно изтощение
- пространствена организация
- мутационна еволюция

2. Модели с имунно изтощение

Включват параметър за T-cell exhaustion (E), който намалява цитотоксичността с времето.

Неясно:
Как да се калибрират тези модели клинично?

3. Еволюционни модели

Gatenby & Brown (2018) предлагат еволюционен натиск като централен двигател.

Отворен въпрос:
Може ли адаптивната терапия да се комбинира с имунотерапия за ограничаване на клонална селекция?

ПРОСТРАНСТВЕНА БИОЛОГИЯ И SINGLE-CELL РЕВОЛЮЦИЯ

1. Single-cell RNA sequencing

Позволява идентифициране на:

- изтощени T клетки (PD-1 high, TOX+)
- тумор-асоциирани макрофаги

Но:

- Данните са моментна снимка
- Липсва времева динамика

2. Пространствена транскриптомика

Показва, че:

- Пространствената близост до туморни клетки определя функционалност
- Имунните клетки могат да бъдат „заклещени" в стромата

Неизвестно:

Как да се превърне пространствената информация в терапевтична стратегия?

IV. ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ В ИМУНООНКОЛОГИЯТА

AI се използва за:

- Предсказване на неоепитопи
- Анализ на дигитална патология
- Мултиомичен интегративен анализ

Проблеми:

- Липса на стандартизирани данни
- Ограничена генерализируемост
- „Black box“ модели

V. БЪДЕЩИ НАПРАВЛЕНИЯ

4. Интегративни мултиомични модели
5. Персонализирани неоантигенни ваксини
6. Комбинации: имунотерапия + метаболитни модулатори
7. Манипулация на микробиома
8. Времево-пространствени модели на имунна динамика

VI. СИНТЕЗ: ОСНОВНИТЕ НЕИЗВЕСТНИ

Област	Централен нерешен проблем
Имунен надзор	Универсалност при човека
Имуноедиторство	Динамика in vivo
Биомаркери	Липса на универсален предиктор
Резистентност	Мултифакторен механизъм
Солидни тумори	Имунна инфилтрация
Метаболизъм	Терапевтична безопасност
Микробиом	Причинност

ОБОБЩАВАЩО ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имунологията на рака е на границата между:

- еволюционна биология
- системна имунология
- клинична онкология
- биоинформатика

Голямото предизвикателство не е липса на терапевтични инструменти, а:

липса на предсказуемост и интегративно разбиране на индивидуалната туморно-имунна динамика.

Литература

1. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res. 1957;13:1–27.

2. Thomas L. Discussion in: Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. Hoeber-Harper; 1959.

3. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFNγ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature. 2001;410:1107–1111.

4. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Nat Immunol. 2004;5:113–121.

5. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles. Science. 2011;331:1565–1570.

6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711–723.

7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti–PD-1 antibody. N Engl J Med. 2012;366:2443–2454.

8. Snyder A, et al. Genetic basis for response to CTLA-4 blockade. N Engl J Med. 2014;371:2189–2199.

9. Rizvi NA, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade. Science. 2015;348:124–128.

10. Zaretsky JM, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade. N Engl J Med. 2016;375:819–829.

11. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39:1–10.

12. Fridman WH, et al. The immune contexture in cancer prognosis. Nat Rev Cancer. 2017;17:728–741.

13. Buck MD, et al. Metabolic instruction of immunity. Cell. 2017;169:570–586.

14. Routy B, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1 blockade. Science. 2018;359:91–97.

15. June CH, Sadelain M. CAR T cell immunotherapy. Science. 2018;359:1361–1365.

Неизвестности в анатомията на рака: съвременни проблеми и изследователски хоризонти

Увод

Ракът представлява хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с неконтролиран клетъчен растеж, инвазия и способност за метастазиране. Въпреки значителния напредък в молекулярната биология, геномиката и образната диагностика през последните десетилетия, редица фундаментални въпроси относно анатомията на рака остават частично изяснени. Под „анатомия на рака“ следва да се разбира не само макроскопската и микроскопската структура на туморите, но и тяхната пространствена организация, съдова архитектура, клетъчна хетерогенност и взаимодействията им със заобикалящата тъканна среда.

Настоящият текст има за цел да анализира основните неизвестности в анатомията на рака, като представи съвременните научни дебати и нерешени проблеми в областта на онкоанатомията.

1. Туморна хетерогенност и пространствена организация

Една от най-съществените неизвестности в анатомията на рака е степента и значението на вътретуморната хетерогенност. Туморите не представляват хомогенни маси от идентични клетки, а сложни екосистеми, съставени от различни клетъчни клонове с отличаващи се морфологични, генетични и функционални характеристики.

1.1 Клонална еволюция и морфологична вариабилност

Проблемът за клоналната еволюция и морфологичната вариабилност остава централен в съвременната онкологична патология и молекулярна онкология. Класическата теория за клоналната еволюция, формулирана от Peter Nowell (1976), поставя основите на разбирането, че туморите възникват и прогресират, чрез натрупване на генетични изменения в рамките на отделни клетъчни клонове. Съвременните геномни изследвания обаче значително разширяват този модел, като показват, че туморната еволюция е динамичен, пространствено организиран и екологично обусловен процес (Greaves & Maley, 2012; McGranahan & Swanton, 2017).

Пространствено разпределение на клоновете и инвазивност

Един от основните нерешени въпроси е как пространственото разпределение на различните клонове влияе върху инвазивния потенциал на тумора. Съвременните данни сочат, че туморите не са хомогенни маси, а мозайки от субклони, които заемат различни анатомични ниши. Работите на Swanton и сътр. показват, че пространствената хетерогенност може да доведе до паралелна еволюция на инвазивни характеристики в различни зони на един и същ тумор.

В периферните области често се локализират клонове с по-изразени инвазивни свойства, свързани с епително-мезенхимен преход (EMT), ремоделиране на извънклетъчния матрикс и повишена миграционна способност. Обратно, централните зони могат да съдържат по-пролиферативни, но по-малко инвазивни субклони. Все още не е напълно изяснено дали това пространствено разпределение е резултат от селективен натиск на микросредата или от стохастични еволюционни процеси.

1.2 Анатомични модели на клонална доминация

Друг нерешен въпрос е дали съществуват предсказуеми анатомични модели на клонална доминация. Някои изследвания предполагат, че определени морфологични архитектури – например солидни, жлезисти или папиларни структури – могат да отразяват доминацията на специфични молекулярни клонове. Въпреки това, корелацията между морфология и генотип не винаги е линейна.

Съвременни автори подчертават, че морфологичният фенотип е резултат от взаимодействие между генетични изменения и локални условия в туморната микросреда (Junttila & de Sauvage, 2013). Това означава, че един и същ клон може да проявява различна морфология в различни анатомични зони. Следователно, концепцията за „клонална доминация“ трябва да се разглежда не само като генетично, но и като пространствено-екологично явление.

1.3 Ролята на микросредата в морфологичната диференциация

Туморната микросреда – включваща фибробласти, имунни клетки, съдови структури и извънклетъчен матрикс – играе активна роля в насочването на морфологичната диференциация на туморните клетки. Работите на Hanahan и Coussens демонстрират, че туморът функционира като сложна екосистема, в която клетъчните популации си взаимодействат чрез цитокини, растежни фактори и механични сигнали.

Хипоксията, механичното напрежение и локалните метаболитни условия могат да индуцират фенотипна пластичност, включително преходи между епителен и мезенхимен фенотип. Тази пластичност обяснява част от наблюдаваната морфологична вариабилност и показва, че тя не е просто отражение на фиксирани гене-

тични различия, а динамичен адаптивен процес.

1.4 Ограничения на традиционната хистопатология

Традиционната хистопатология предоставя двуизмерна информация, базирана на срезове от триизмерни структури. Това води до неизбежна загуба на пространствен контекст. Туморите представляват сложни триизмерни архитектури с градиенти на кислород, хранителни вещества и клетъчни взаимодействия.

Новите технологии, като триизмерна реконструкция, пространствена транскриптомика и мултиплексна имунохистохимия, позволяват интегриран анализ на генетична, транскрипционна и морфологична информация в пространствен контекст. Изследванията на Crosetto и сътр., както и на Keren и сътр., показват, че различни зони в рамките на един и същ тумор могат да демонстрират съществено различна молекулярна активност, имунен инфилтрат и сигнални пътища.

Тези данни променят класическата представа за тумора като относително еднородна лезия и налагат концепцията за „пространствено организирана хетерогенност".

Заключение

Клоналната еволюция и морфологичната вариабилност трябва да се разглеждат като взаимосвързани аспекти на един комплексен биологичен процес. Пространственото разпределение на клоновете, взаимодействието с микросредата и фенотипната пластичност оформят динамична архитектура, която не може да бъде напълно разбрана чрез традиционните двуизмерни методи.

Бъдещите изследвания, интегриращи морфология, геномика и пространствена биология, вероятно ще доведат до по-прецизни модели за предсказване на инвазивност, терапевтичен отговор и клинична прогноза. Именно в тази интердисциплинарна рамка се очаква да се преодолеят настоящите ограничения в разбирането на туморната хетерогенност.

2. Границата между тумор и нормална тъкан

Анатомичното и морфологично разграничение между туморна и здрава тъкан представлява един от най-сложните и клинично значими проблеми в съвременната онкопатология. Макроскопските граници, определяни интраоперативно или чрез образни методи, често не съответстват на реалната микроскопска степен на инфилтрация. Това несъответствие поставя въпроси не само относно хирургичната радикалност, но и относно биологичната природа на самата „граница" – дали тя е дискретна линия или динамична преходна зона.

Съвременните концепции в туморната биология, особено след работите на Douglas Hanahan и Robert A. Weinberg, подчертават, че туморът не представлява автономна маса, а сложна тъканна екосистема. В този контекст границата между тумор и нормална тъкан се разглежда като зона на активно биологично взаимодействие, а не като статична морфологична линия.

2.1 Реалната микроскопска дълбочина на инфилтрация

Един от ключовите въпроси е каква е действителната микроскопска дълбочина на инфилтрация отвъд видимата или палпаторна граница. Изследванията на Charles Swanton и сътр. демонстрират, че туморната еволюция протича пространствено и че отделни субклони могат да мигрират и колонизират съседни тъкани преди да се формира ясно разграничима морфологична маса. Това означава, че инфилтрацията може да бъде молекулярно установима още преди да стане хистологично очевидна.

При редица карциноми се наблюдава дисперсна инвазия на единични клетки или малки клетъчни групи в стромата, което затруднява определянето на „чиста" хирургична граница. Допълнително, феноменът на туморна пъпкуване (tumor budding) – особено добре проучен при колоректален карцином – се свързва с повишен риск от метастазиране и отразява активна инвазивна биология в периферията на тумора.

Преходни зони и субклинични промени

Нарастващ брой изследвания подкрепят концепцията за съществуване на „преходни зони" между морфологично нормална и ясно неопластична тъкан. Тези зони могат да съдържат епигенетични изменения, мутационни събития или променена генна експресия без изразена цитологична атипия. Явлението „field cancerization", описано първоначално в контекста на оралните карциноми, предполага, че големи участъци от епителa могат да бъдат молекулярно променени преди развитието на инвазивен тумор.

Съвременните пространствени транскриптомни анализи показват, че в перифокалните зони често се установяват промени в сигналните пътища, свързани с възпаление, ремоделиране на извънклетъчния матрикс и имунна модулация. Тези резултати подкрепят хипотезата, че границата между тумор и нормална тъкан е градиентна, а не бинарна.

2.2 Ролята на предраковите морфологични изменения

Предраковите лезии – дисплазии, интраепителни неоплазии и други форми на морфологична атипия – представляват междинен етап в спектъра между нормалност и инвазия. Съвременните модели на клонална еволюция показват, че не всички предракови изменения прогресират до инвазивен карцином; част от тях остават стабилни или дори регресират.

Това поставя въпроса дали морфологичната атипия винаги отразява неизбежна биологична прогресия или може да бъде израз на адаптивна, но обратима клетъчна пластичност. Работите на Bert Vogelstein в областта на молекулярната патогенеза на карцинома показват, че натрупването на специфични генетични събития

определя прехода към инвазивност, но морфологичните промени могат да изпреварват или да изостават спрямо тези молекулярни събития.

2.3 Концепцията за „инвазивен фронт“

Инвазивният фронт се дефинира като зоната, в която туморните клетки взаимодействат директно със заобикалящата строма. Той е обект на интензивни изследвания, тъй като често съдържа клетки с повишена миграционна способност, признаци на епително-мезенхимен преход и резистентност към терапия.

Остава открит въпросът дали инвазивният фронт представлява стабилна, структурно организирана единица или динамична зона с непрекъснато променящ се клетъчен състав. Данните от едноклетъчно секвениране и пространствена биология сочат, че тази зона е силно хетерогенна и се характеризира с интензивна клетъчна пластичност. Някои автори предполагат, че инвазивният фронт функционира като еволюционен „горещ пункт“, където селективният натиск на микросредата благоприятства появата на по-агресивни фенотипи.

2.4 Триизмерната перспектива и бъдещи направления

Традиционната хистопатология, базирана на двуизмерни срезове, не може напълно да улови пространствената организация на инфилтрацията. Триизмерните реконструкции и мултиплексните молекулярни методи разкриват, че инфилтрацията често следва анатомични структури като съдове, нерви или фасциални равнини. Това предполага, че „границата“ е не само клетъчен, но и анатомично насочен процес.

В заключение, границата между тумор и нормална тъкан следва да се разглежда като динамична биологична зона, характеризираща се с молекулярна хетерогенност, клетъчна пластичност и активни взаимодействия с микросредата. По-прецизното ѝ дефиниране изисква интеграция на морфологични, молекулярни и пространствени данни, което вероятно ще доведе до нови критерии за оценка на инвазията, хирургичните граници и прогностичния риск.

3. 1 Туморна ангиогенеза и съдова архитектура

Туморната ангиогенеза представлява фундаментален процес в канцерогенезата и туморната прогресия, като осигурява кислород, хранителни вещества и възможност за метастатично разпространение. Още в края на XX век Judah Folkman формулира концепцията, че растежът на солидните тумори е зависим от индуцирането на нова съдова мрежа. Днес ангиогенезата се разглежда не просто като количествено увеличаване на съдовете, а като процес на формиране на структурно и функционално атипична васкулатура, която съществено се различава от нормалната тъканна циркулация.

Съвременните модели, обобщени от Douglas Hanahan и сътр., поставят ангиогенезата сред ключовите „характеристики на рака“, но подчертават, че съдовата архитектура в тумора е резултат от сложни взаимодействия между туморни клетки, ендотел, перицити, имунни клетки и извънклетъчен матрикс.

3.2 Структурна и функционална атипия на туморните съдове

Туморните съдове се характеризират с:

- неправилен лумен и вариабилен диаметър;
- хаотична разклоненост и липса на ясна йерархична организация;
- непълно покритие от перицити;
- повишена пропускливост и нарушена бариерна функция.

Работите на Rakesh K. Jain въвеждат концепцията за „абнормна васкулатура“, според която туморните съдове са едновременно хиперпластични и функционално неефективни. Те демонстрират нарушен кръвоток, повишено интерстициално налягане и неравномерна перфузия, което води до парадокс: макар да са многобройни, съдовете често не осигуряват адекватна оксигенация.

3.3 Организирана срещу хаотична съдова мрежа

Един от нерешените въпроси е защо някои тумори развиват относително организирана съдова мрежа, докато други демонстрират изразена архитектурна хаотичност. Предполага се, че това зависи от:

1. **Интензитета и продължителността на VEGF-сигнализацията**;
2. **Степента на перицитна стабилизация**;
3. **Механичните свойства на стромата**;
4. **Типа туморна еволюция (клонална динамика).**

При определени неоплазми се наблюдава частична съдова „нормализация“, при която съдовете придобиват по-стабилна морфология. Тази концепция, разработена от Jain, предполага, че ангиогенезата не е бинарен процес (налична/липсваща), а спектър от структурни състояния.

Хаотичната съдова архитектура често е резултат от бърза, неконтролирана ангиогенна стимулация, при която новообразуваните съдове не преминават през пълна структурна зрялост. Обратно, по-бавно растящите тумори могат да развият относително по-организирана мрежа.

3.4 Съдова архитектура и доставка на медикаменти

Анатомичната структура на туморните съдове има пряко влияние върху фармакокинетиката и ефективността на системната терапия. Повишената пропускливост създава феномена на „повишена пропускливост и задръжка“ (EPR ефект), който улеснява натрупването на някои медикаменти. В същото време обаче:

- високото интерстициално налягане възпрепятства проникването на молекули в дълбочина;
- неравномерната перфузия води до субоптимални концентрации в хипоксичните зони;
- съдовият колапс в централните участъци намалява проникването на лекарствената терапия.

Съвременните изследвания показват, че временната съдова нормализация може да подобри доставката на химиотерапевтици и имунотерапевтични агенти. Това поставя въпроса дали морфологичната оценка на съдовата архитектура може да се използва като прогностичен маркер за терапевтичен отговор.

3.5 Връзка между съдова морфология и хипоксия

Неравномерното кръвоснабдяване създава анатомично дефинирани зони на хипоксия и некроза. Хипоксичните области обикновено се локализират на по-голямо разстояние от функционални съдове и са свързани с:

- активиране на HIF-зависими пътища;
- повишена геномна нестабилност;
- индукция на епително-мезенхимен преход;
- терапевтична резистентност.

Хипоксията не е просто следствие от съдова неефективност, а активен модулатор на туморната еволюция. Тя създава селективен натиск, който благоприятства по-агресивни и метаболитно адаптирани клетъчни клонове. По този начин съдовата архитектура и клоналната динамика се оказват взаимно свързани.

3.6 Пространствено картографиране на съдовата мрежа

Пространственото картографиране на туморната васкулатура остава значително методологично предизвикателство. Традиционната хистология предоставя ограничена двуизмерна информация, която не отразява реалната триизмерна организация на съдовете.

Съвременни технологии като:

- триизмерна микроваскуларна реконструкция;
- мултиплексна имунофлуоресценция;
- пространствена транскриптомика;
- интравитална микроскопия

позволяват по-прецизно изследване на съдовата морфология в контекст на клетъчната хетерогенност. Въпреки това интегрирането на тези данни в клиничната практика остава ограничено.

Заключение

Туморната ангиогенеза и съдовата архитектура представляват динамична и хетерогенна система, в която структурната атипия и функционалната неефективност съществуват паралелно. Остават открити въпросите защо някои тумори развиват относително организирана васкулатура, как точно морфологията на съдовете определя терапевтичния отговор и как пространственото разпределение на съдовете оформя хипоксичните ниши.

По-дълбокото разбиране на тези процеси изисква интеграция между морфология, молекулярна биология и пространствени технологии. В тази интердисциплинарна рамка съдовата архитектура се очертава не само като анатомична характеристика, а като ключов регулатор на туморната еволюция и терапевтичната съдба на неоплазмата.

4.1 Лимфна дисеминация и анатомични пътища на метастазиране

Метастазирането представлява централния биологичен процес, който определя клиничната прогноза при повечето солидни неоплазми. Въпреки значителния напредък в молекулярната онкология, анатомичните механизми на дисеминация – особено в ранните ѝ етапи – остават непълно изяснени. Класическите модели, базирани на механистичната теория за „анатомичен поток“ и по-късната концепция за „seed and soil“ на Stephen Paget, продължават да бъдат валидни, но съвременните данни разкриват значително по-сложна пространствена и молекулярна организация на метастатичния процес.

4.2 Детайлни анатомични маршрути на ранната лимфна дисеминация

Лимфната система представлява първичен път за дисеминация при множество епителни тумори. Туморните клетки навлизат в лимфните капиляри чрез активна миграция, подпомогната от ремоделиране на базалната мембрана, повишена експресия на адхезионни молекули и локално индуцирана лимфангиогенеза.

Работите на Guillermo Oliver демонстрират ключовата роля на VEGF-C/VEGFR-3 сигнализацията в туморно-индуцираната лимфангиогенеза. Новообразуваните лимфни съдове често са дилатирани, с повишена пропускливост и нарушена клапна функция, което улеснява навлизането на туморни клетки.

Ранната лимфна дисеминация вероятно следва предварително съществуващи анатомични дренажни пътища, но съвременни изследвания показват, че туморите могат активно да променят локалната лимфна архитектура. Това поставя въпроса дали маршрутите на дисеминация са предопределени от анатомията или са резултат от динамично ремоделиране, индуцирано от самия тумор.

4.3 Микрометастази в анатомично „нормални“ лимфни възли

С напредъка на имунохистохимията и молекулярните методи стана ясно, че лимфни възли, които са макроскопски и хистологично „нормални“, могат да съдър-

жат изолирани туморни клетки или микрометастази. Тези субклинични находки често се откриват чрез цитокератинова имунохистохимия или чрез молекулярни техники с висока чувствителност.

Това поражда фундаментален въпрос: дали микрометастазите представляват неизбежна стъпка към клинично значими метастази или могат да останат в латентно състояние? Част от изследванията предполагат, че лимфният възел може да функционира не само като пасивен филтър, но и като активна имунологична бариера, в която туморните клетки могат да бъдат елиминирани или задържани в състояние на биологична латентност.

Освен това се обсъжда дали определени морфологични промени в лимфния възел – като синусна хистиоцитоза или реактивна хиперплазия – могат да предхождат видимата метастатична колонизация, което предполага наличие на преходни, субклинични етапи на дисеминация.

4.4 Анатомия на органа-донор и органна специфичност на метастазите

Органната специфичност на метастазирането остава обект на активен дебат. Класическата теория на Paget подчертава съответствието между туморните клетки („семена“) и микросредата на приемащия орган („почва“). Съвременните автори, включително Joan Massagué, разширяват тази концепция, показвайки, че органната тропност се определя от специфични молекулярни програми, които позволяват на туморните клетки да колонизират конкретни тъкани.

Анатомията на органа-донор (първичния тумор) също играе съществена роля. Например:

- богата лимфна мрежа улеснява лимфогенната дисеминация;
- венозният дренаж определя първичните хематогенни „филтърни“ органи (напр. черен дроб, бял дроб);
- инвазията в нервни структури може да създаде алтернативни пътища на разпространение.

По този начин анатомичната организация на първичния орган не само определя първичния път на разпространение, но и влияе върху вероятността за колонизация на специфични вторични органи.

4.5 Концепцията за „предметастатична ниша“

Една от най-значимите съвременни концепции е тази за предметастатичната ниша, експериментално обоснована от David Lyden. Според този модел първичният тумор може да индуцира системни промени чрез екзозоми, цитокини и растежни фактори, които подготвят отдалечени органи за бъдеща колонизация.

Тези промени включват:

- ремоделиране на извънклетъчния матрикс;
- рекрутиране на костномозъчни клетки;
- локална имунна супресия;
- повишена съдова пропускливост.

Предметастатичната ниша предполага, че отдалечените органи претърпяват микроскопски и функционални трансформации преди появата на видими метастази. Това поставя въпроса дали съществуват субклинични анатомични промени, които могат да бъдат идентифицирани чрез съвременни образни и молекулярни методи.

4.6 Пространствена динамика и бъдещи направления

Метастазирането не е еднократно събитие, а динамичен процес, включващ циркулация на туморни клетки, тяхното екстравазация, преживяемост в чужда микросреда и евентуална латентност. Съвременните едноклетъчни и пространствени анализи показват, че метастатичните клетки често представляват специфични субклони с повишена пластичност и адаптивност.

Остава неясно до каква степен анатомичните пътища са строго детерминирани или подлежат на модификация в хода на туморната еволюция. Интеграцията на анатомични, молекулярни и пространствени данни вероятно ще позволи по-прецизно картографиране на ранната дисеминация и ще отвори възможности за интервенция преди формирането на клинично значими метастази.

Заключение

Лимфната дисеминация и анатомичните пътища на метастазиране представляват комплексно взаимодействие между туморна биология, съдова и лимфна анатомия и системни фактори. Наличието на микрометастази в привидно нормални лимфни възли, органната специфичност на метастазите и концепцията за предметастатична ниша разширяват класическите представи за разпространението на рака.

Съвременната онкологична наука постепенно преминава от статично описание на метастатичните лезии към динамичен модел на пространствено и времево организирана дисеминация. В този контекст анатомията се явява не само път на разпространение, но и активен участник в метастатичния процес.

5. Нервна анатомия на рака и периневрална инвазия: недооцененото измерение на туморната архитектура

В продължение на десетилетия нервната система се разглеждаше предимно като пасивна жертва на туморния растеж. Натрупаните през последните години данни обаче показват, че нервните структури са активен компонент на туморната микросреда и могат да участват пряко в регулацията на растежа, инвазията и метастазирането.

Работите на Gustavo Ayala, Michelle Monje и сътр.

поставят началото на ново направление – cancer neuroscience, което изследва двупосочните взаимодействия между неопластичните клетки и нервната система.

5.1 Перинервална инвазия – анатомичен феномен или специализиран метастатичен път?

Перинервалната инвазия (PNI) представлява разпространение на туморни клетки по хода на нервните обвивки. Тя е добре известна при:

- панкреасен карцином;
- простатен карцином;
- аденокарцином на главата и шията;
- холангиокарцином;
- колоректален карцином.

Въпреки честото ѝ наблюдение, механизмът остава неясен.

Съществуват две основни хипотези:

Пасивна теория

Туморните клетки използват нервните пространства като път с ниско механично съпротивление.

Активна теория

Нервите отделят невротрофични фактори (NGF, BDNF, GDNF), които привличат туморните клетки чрез хемотаксис.

Все повече данни подкрепят втората хипотеза, но остава неизвестно защо само определени клетъчни клонове притежават способност за перинервална миграция.

5.2 Неврогенеза в туморите

Един от най-изненадващите резултати на последното десетилетие е установяването на активна неврогенеза в туморите.

Magnon и сътр. (2013) показват, че простатният карцином може да стимулира растеж на нови автономни нервни влакна.

По-късно Monje демонстрира, че при глиомите невроните активно стимулират пролиферацията на туморните клетки чрез секреция на невролигин-3.

Остава неизвестно:

- дали всички солидни тумори индуцират неврогенеза;
- кои анатомични фактори определят степента на нервно прорастване;
- дали нервната плътност може да служи като прогностичен маркер.

5.3 Нервни ниши като потенциални резервоари на туморни клетки

Съвременните триизмерни анализи предполагат, че периферните нерви могат да функционират като защитени микросредови ниши.

Тези ниши потенциално осигуряват:

- защита от имунната система;
- метаболитна подкрепа;
- условия за клетъчна латентност.

Все още не е известно дали нервните структури могат да участват в поддържането на минимална остатъчна болест след лечение.

6. Екстрацелуларен матрикс и механична анатомия на рака

Традиционната анатомия се фокусира върху клетките и тъканите. Съвременната онкология обаче показва, че механичните свойства на тумора са също толкова важни, колкото и неговият клетъчен състав.

Работите на Valerie Weaver и Donald Ingber показват, че механичните сили могат да променят клетъчния фенотип независимо от генетичните промени.

6.1 Туморът като биомеханичен орган

Туморната маса генерира:

- компресионни сили;
- интерстициално налягане;
- напрежение в извънклетъчния матрикс;
- съдова компресия.

Тези фактори променят локалната анатомия и могат да ограничат проникването на медикаменти.

Не е известно:

- какви механични прагове стимулират инвазията;
- дали различните тумори имат характерни механични профили;
- как механичните сили взаимодействат с геномната еволюция.

6.2 Архитектура на колагеновите мрежи

При много карциноми се наблюдава радиално подреждане на колагеновите влакна около тумора.

Този феномен (Tumor Associated Collagen Signatures – TACS), описан от Keely и сътр., вероятно улеснява клетъчната миграция.

Остава неясно:

- дали колагеновите структури предшестват инвазията;

- дали се формират като реакция на тумора;
- дали могат да служат като предиктори за метастатичен риск.

7. Триизмерна анатомия на тумора: отвъд класическата хистология

Класическата патология анализира двумерни срезове от структури, които реално съществуват в три измерения.

Това поражда фундаментален проблем:

Колко от реалната анатомия на рака остава невидима при стандартното изследване?

7.1 Скритата топология на туморния растеж

Триизмерните реконструкции показват, че туморните клетки често се разпространяват по:

- съдови мрежи;
- лимфни канали;
- нервни структури;
- фасциални пространства.

Тези маршрути трудно могат да бъдат разпознати в единичен хистологичен срез.

Работите на Jan Ellenberg и сътр. демонстрират, че реалната пространствена организация на клетъчните популации често се различава съществено от класическите морфологични представи.

7.2 Пространствена транскриптомика и нова анатомия

Развитието на пространствената транскриптомика създава предпоставки за възникването на нова дисциплина:

молекулярна анатомия на рака.

Тази технология позволява едновременно определяне на:

- клетъчния състав;
- генната експресия;
- пространствената локализация.

Първите изследвания показват, че в рамките на един тумор съществуват функционално различни анатомични региони, които не могат да бъдат идентифицирани чрез стандартна хистология.

8. Раковите стволови клетки и анатомичните ниши

Една от най-противоречивите концепции в съвременната онкология е тази за раковите стволови клетки.

Работите на John Dick предполагат, че малка субпопулация клетки може да поддържа дългосрочния растеж на тумора.

Основният анатомичен въпрос е:

Къде се локализират тези клетки?

Наличните данни предполагат наличие на специализирани ниши:

- перивaскуларни;
- хипоксични;
- имунно привилегировани;
- неврално асоциирани.

Все още не е известно:

- дали нишите са стабилни анатомични структури;
- дали могат да се променят по време на лечение;
- дали различните тумори използват едни и същи ниши.

Общо заключение: Големите неизвестности в анатомията на рака

Въпреки впечатляващия напредък на молекулярната онкология, анатомията на рака остава изненадващо непълно изучена област. Основните нерешени въпроси включват:

- Как е организирана реалната триизмерна архитектура на тумора?
- Как пространственото разпределение на клоновете определя инвазията и метастазирането?
- Къде точно се намират клетките, отговорни за рецидивите и терапевтичната резистентност?
- Как нервната система участва в растежа на тумора?
- Как механичните сили и извънклетъчният матрикс моделират туморната архитектура?
- Съществуват ли универсални анатомични принципи на метастазирането?
- Може ли пространствената биология да доведе до нова класификация на рака, основана не само на молекулярни, но и на анатомични характеристики?

Съвременните технологии – едноклетъчно секвениране, пространствена транскриптомика, 3D-хистология, светлолистна микроскопия (light-sheet microscopy), мултиплексна имунофлуоресценция и изкуствен интелект – постепенно трансформират класическата анатомия в динамична пространствена наука. Вероятно именно на границата между анатомия, молекулярна биология и системна онкология ще бъдат открити част от отговорите на въпроса, който все още остава отворен: **как е организиран ракът като биологична структура в пространството и времето?**

Туморен стромален компонент и микросреда

Съвременното разбиране за тумора подчертава, че

той не представлява еднородна маса от неопластични клетки, а интегрирана тъканна екосистема, включваща фибробласти, имунни клетки, извънклетъчен матрикс, съдови и лимфни елементи. Този стромален компонент играе съществена роля в туморната прогресия, инвазията и терапевтичния отговор (Hanahan & Coussens, 2012; Kalluri, 2016).

1. Анатомична организация и влияние върху туморното поведение

Един от централните въпроси е доколко анатомичната структура на стромата определя биологичното поведение на тумора. Съвременни автори предлагат различни концептуални рамки:

- Фибробласти и ориентация на колагена: Карцином-асоциираните фибробласти (CAFs) участват активно в ремоделирането на извънклетъчния матрикс, включително чрез натрупване и насочване на колагенови влакна. Работите на Zena Werb и Frank Gertler показват, че ориентацията на колагеновите влакна по посока на инвазивния фронт улеснява миграцията на туморните клетки, създавайки „канали“ за инвазия. В сравнение с други автори, които акцентират на количеството колаген, тези изследвания подчертават пространствената организация като критичен фактор за инвазията.
- Имунни клетки и пространствено разположение: Разпределението на имунните клетки в туморната микросреда не е случайно и има функционално значение. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), макрофаги и миелоидни клетки често формират клъстери или лимфоидоподобни структури. Работите на Lisa Coussens демонстрират, че централното позициониране на цитотоксични Т клетки корелира с по-добър терапевтичен отговор, докато периферното или стромално разположение на имунни супресивни клетки (например М2 макрофаги) улеснява туморната еволюция.

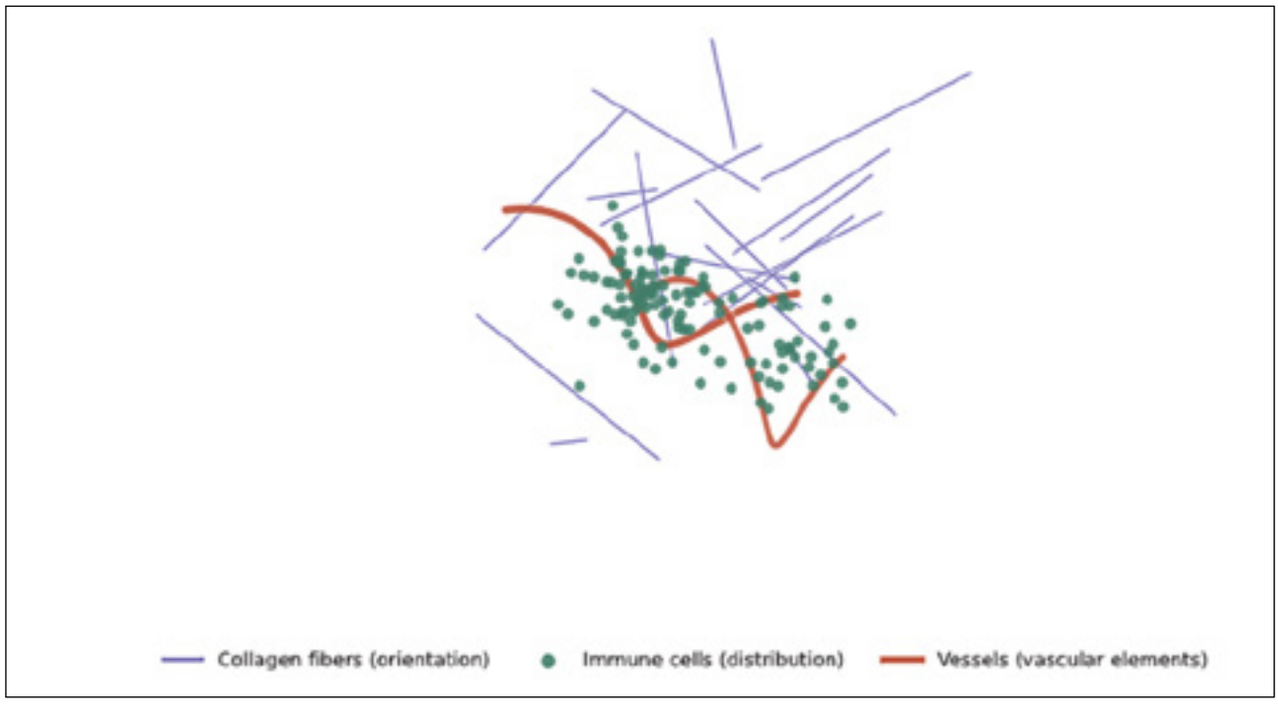
Извънклетъчен матрикс (ECM) и механична среда:

ECM не е пасивна структура. Тя създава механични градиенти и сигнални платформи, които насочват клетъчната миграция, пролиферация и диференциация. Според Rakesh K. Jain, плътността на ECM и напрежението върху туморните клетки могат да индуцират епително-мезенхимен преход, улеснявайки инвазията и метастазирането.

Авторска сравка на концепции

Различните авторски подходи към стромата подчертават две основни парадигми:

- **Молекулярно-ориентирана парадигма** (Werb, Hanahan, Kalluri) – акцент върху сигнализацията, секретирани фактори и клетъчната комуникация; фокусът е върху функционалните взаимодействия между туморни и стромални компоненти.
- **Пространствено-структурна парадигма** (Jain, Gertler, Coussens) – акцент върху триизмерната организация, ориентацията на колагена и локалното разпределение на имунните клетки като предиктори на инвазия и терапевтична чувствителност.



Съвременните изследвания сочат, че тези подходи са комплементарни: функционалните молекулярни процеси се манифестират в специфична пространствена архитектура на стромата. Т.е., анатомичното оформление на ECM, съдови и имунни компоненти не е просто отражение на молекулярните изменения, а активен регулатор на туморната биология.

2. Триизмерна динамика и перспективи

Микросредата е динамична, триизмерна структура, която се променя с туморната еволюция. Новите технологии – пространствена транскриптомика, мултиплексна имунохистохимия, триизмерна реконструкция и интравитална микроскопия – позволяват картографиране на стромалните компоненти в контекст на клетъчната хетерогенност. Например, пространствената транскриптомика показва, че съседни стромални зони могат да имат диаметрално противоположен ефект върху туморната инвазия: някои индуцират имунен отговор, докато други улесняват инвазия и резистентност към терапията.

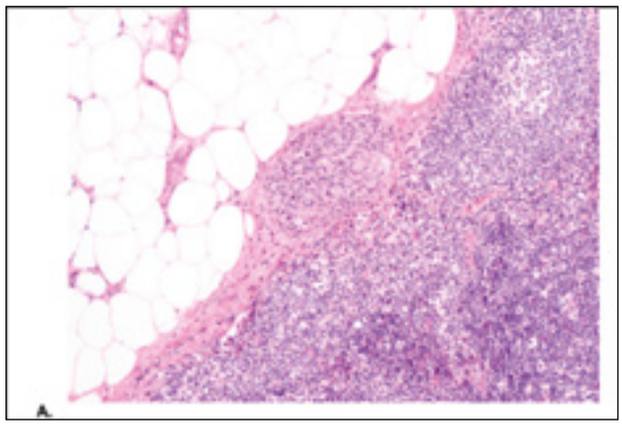
Заключение

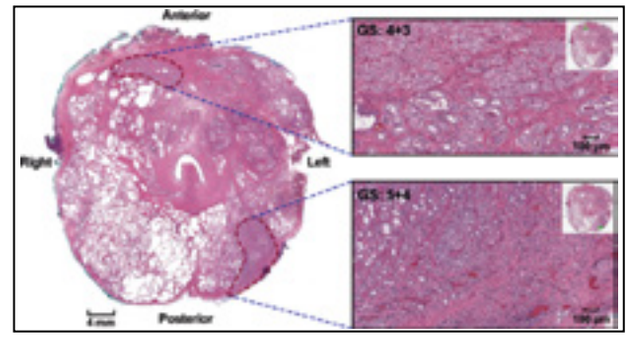
Туморният стромален компонент и микросредата представляват интегрирана триизмерна система, в която анатомичното оформление на колагенови влакна, локализацията на имунни клетки, съдови и лимфни елементи определя функционалния потенциал на тумора. Авторските сравнения показват, че пространствената организация и молекулярната сигнализация са взаимнозависими и съвместно формират екосистемата на тумора. Разбирането на тази взаимовръзка е критично за разработване на нови терапевтични стратегии, насочени към ремоделиране на микросредата и ограничаване на инвазивния потенциал на неоплазмата.

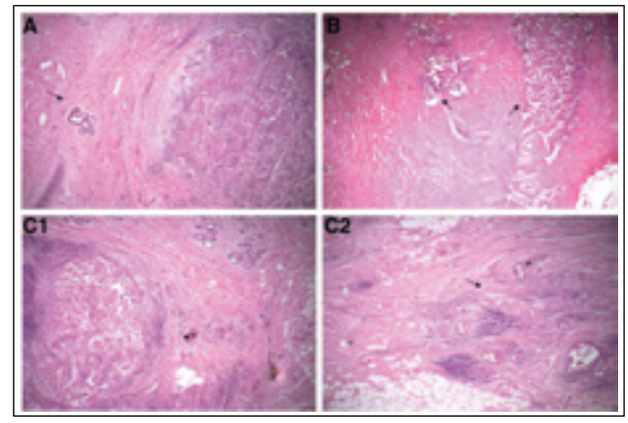
Литература

1. *Peter Nowell (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. Science.*
2. *Mel Greaves & Carlo Maley (2012). Clonal evolution in cancer. Nature.*
3. *Charles Swanton (2012–2024). Работи върху пространствена хетерогенност и TRACERx.*
4. *Douglas Hanahan (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery.*
5. *Rakesh Jain (2005–2024). Работи върху съдова нормализация.*
6. *David Lyden (2005–2024). Предметастатична ниша.*
7. *Joan Massagué (2008–2024). Органотропизъм на метастазите.*
8. *Michelle Monje (2015–2025). Неврон-туморни взаимодействия.*
9. *John Dick (1994–2024). Ракови стволови клетки.*
10. *Valerie Weaver (2008–2024). Механобиология на рака.*

Микроскопска анатомия на минималната остатъчна болест (МОБ)







Въведение

Минималната остатъчна болест (МОБ) представлява наличие на жизнеспособни неопластични клетки, които персистират в организма след проведено радикално лечение, най-често хирургично, и остават под прага на детекция с конвенционалните образни и хистопатологични методи. Клиничното значение на МОБ се проявява чрез повишен риск от локален рецидив и/или далечни метастази, което я превръща в централен проблем на съвременната онкохирургия, лъчелечение и системна онкотерапия.

От микроскопска и тъканна гледна точка МОБ повдига три ключови въпроса: **анатомичната локализация** на остатъчните туморни клетки, **морфологичната им организация** и **взаимодействието им с локалната тъканна микросреда**.

1. Анатомична локализация на минималната остатъчна болест

Микроскопските туморни остатъци могат да се разполагат в няколко анатомични и хистологични ниши:

- **Хирургични резекционни ръбове** Дори при макроскопски и стандартно хистологично „чисти“ резекционни линии е възможно наличие на единични туморни клетки, разпръснати в съединителната тъкан или между нормални паренхимни структури. Тези клетки често се намират извън зоната на рутинно хистологично изследване.
- **Периваскуларни и периневрални пространств** Периваскуларните ниши и периневралната инвазия предоставят защитена микросреда, където

туморните клетки могат да преживеят хирургична травма и последващо възпаление. Тези зони са с особено значение при карциноми с изразена невротропност.

- **Лимфни и микролимфатични съдове** МОБ често се локализира като микроскопични туморни емболи или единични клетки в лимфните съдове, които не водят до формиране на клинично откриваеми метастази в лимфните възли, но служат като източник на по-късна дисеминация.
- **Тъканни стволови ниши и фиброзни зони** Следоперативната фиброза и зони на ремоделиране могат да „укрият" туморни клетки, които се интегрират в регенеративната тъкан и остават метаболитно нискоактивни.

2 .Морфологични форми на съществуване

- От микроскопска гледна точка МОБ не е хомогенна структура, а съществува в няколко основни морфологични варианта:
- **Единични туморни клетки** Това са изолирани неопластични клетки, често в състояние на клетъчен покой (dormancy). Те демонстрират минимална митотична активност, редуцирана експресия на пролиферативни маркери и повишена резистентност към химио- и лъчелечение.
- **Микроклъстери от туморни клетки** Представляват малки агрегати от 2–50 клетки, които поддържат междуклетъчни контакти и частично съхранена туморна архитектура. Тези микроклъстери имат по-висок потенциал за реактивация и локален рецидив в сравнение с единичните клетки.
- **Минимални инвазивни фронтове** В някои случаи МОБ се проявява като тънки нишки или островчета от клетки, инфилтриращи нормалната тъкан, без ясно оформена граница.

3. Взаимодействие с локалната тъканна микросреда

Тъканната микросреда играе решаваща роля за преживяемостта и биологичното поведение на минималната остатъчна болест.

- **Имунологични взаимодействия** Остатъчните туморни клетки често избягват имунния надзор чрез намалена експресия на тумор-асоциирани антигени и чрез активна комуникация с имуносупресивни клетки (макрофаги, регулаторни Т-лимфоцити).
- **Ангиогенна и метаболитна адаптация** В микроскопски мащаб МОБ може да съществува без собствена съдова мрежа, разчитайки на дифузия на кислород и хранителни вещества. Това води до селекция на клетки, адаптирани към хипоксия и нисък метаболитен поток.
- **Стромално и екстрацелуларно взаимодействие** Фибробласти, колагенови влакна и екстрацелуларният матрикс осигуряват механична и биохимична защита, като едновременно с това модулират сигнални пътища, свързани с клетъчно оцеляване и терапевтична резистентност.

Значение за онкохирургията и лъчелечението

Разбирането на микроскопската анатомия на МОБ има пряко практическо значение. В онкохирургията то обосновава нуждата от адекватни хирургични маржове и усъвършенствани методи за интраоперативна оценка. В лъчелечението познанието за потенциалните ниши на МОБ подпомага оптималното планиране на дозата и обема на облъчване, насочено не само към макроскопичния тумор, но и към зоните с висок риск за микроскопично остатъчно заболяване.

Заключение

Неизвестностите в анатомията на рака не се ограничават до класическите морфологични описания, а обхващат пространствената биология, тъканната екология и динамичните структурни трансформации. Съвременната онкоанатомия се намира на границата между класическата патологична анатомия и системната биология.

Разрешаването на тези въпроси изисква интердисциплинарен подход, включващ триизмерна образна диагностика, молекулярна патология, биоинформатика и клинична корелация. Само чрез интеграция на структурното и функционалното разбиране може да се достигне до по-прецизна концепция за анатомията на рака.

Водещи концепции в анатомията и биологията на рака и техните автори

По-долу са представени основните теоретични рамки, които формират съвременното разбиране за анатомията на рака, заедно с ключовите учени, свързани с тяхното формулиране или развитие.

1. Клетъчна теория за рака

Основата на модерната онкопатология произлиза от клетъчната теория на болестите, формулирана през XIX век.

- **Rudolf Virchow** Формулира принципа „*Omnis cellula e cellula*" и поставя основата на разбирането, че туморите произлизат от клетки. Неговата работа въвежда морфологичния анализ като централна методология в онкологията.

2. Теория за клоналния произход на рака

Концепцията, че туморите произлизат от една трансформирана клетка, която дава начало на клонална популация.

- **Peter Nowell** През 1976 г. формулира теорията за клоналната еволюция на туморите, според която ракът прогресира чрез последователно натрупване на генетични изменения и селекция на по-агресивни клонове.

3. Модел на „многостъпковата канцерогенеза“

Идеята, че ракът възниква чрез последователни генетични събития.

- **Alfred Knudson** Формулира „дву-ударната хипотеза“ (two-hit hypothesis), обясняваща ролята на тумор-супресорните гени в развитието на рака.

4. Хипотеза за туморните стволови клетки

Тази концепция предполага, че само малка субпопулация от клетки в тумора притежава способност за самообновяване и поддържане на неоплазмата.

- **John Dick** Демонстрира съществуването на левкемични стволови клетки през 1990-те години, поставяйки основата на теорията за туморните стволови клетки.

5. Концепция за ангиогенезата

Идеята, че туморният растеж зависи от формирането на нови кръвоносни съдове.

- **Judah Folkman** Предлага, че инхибирането на ангиогенезата може да бъде терапевтична стратегия срещу рака.

6. „Hallmarks of Cancer“ (Белези на рака)

Систематизирана рамка за разбиране на основните функционални характеристики на раковите клетки.

- **Douglas Hanahan**
- **Robert Weinberg**

През 2000 г. и обновено през 2011 г. те формулират основните „белези на рака“, които интегрират морфологичните и молекулярните аспекти на туморната биология.

7. Теория за туморната микросреда

Туморът се разглежда като тъканна екосистема, а не само като клетъчна маса.

- **Isaiah Fidler** Развива концепцията за органоспецифичната метастатична колонизация и ролята на микросредата.
- Исторически принос има и **Stephen Paget**, който формулира теорията „seed and soil“ (семе и почва) още през 1889 г., поставяйки основата на разбирането за метастатичната ниша.

8. Теория за епително-мезенхимния преход (EMT)

Процес, чрез който епителни клетки придобиват мезенхимни характеристики и инвазивност.

Концепцията се развива от множество изследователи, но ключов принос има **Elizabeth Hay**, която описва EMT в ембриологията и полага основите за прилагането му в онкологията.

9. Предметастатична ниша

Идеята, че бъдещите метастатични органи се подготвят предварително от първичния тумор.

- **David Lyden** Публикува експериментални доказателства за съществуването на предметастатична ниша.

Заключение

Съвременното разбиране за анатомията на рака е резултат от натрупването и интеграцията на множество концепции, развивани в продължение на повече от век. От морфологичните наблюдения на Virchow до системните модели на Hanahan и Weinberg, онкоанатомията преминава от описателна дисциплина към интегративна пространствена и функционална наука.

Тези автори не само формулират отделни хипотези, но и създават теоретичната рамка, върху която се изгражда съвременната онкология.

Физиология на рака

Нерешени въпроси и неизвестности във физиологията на рака: системен и интегративен обзор

Въведение

Въпреки експлозивния напредък в геномиката и молекулярната онкология, физиологията на рака остава фрагментарно разбрана. Натрупват се данни, че ракът не може да бъде обяснен единствено чрез генетични мутации, а представлява динамично, адаптивно и системно физиологично състояние.

„Hallmarks of cancer“ – силата и границата на една евристика

Douglas Hanahan & Robert A. Weinberg въвеждат *hallmarks* като **организиращ принцип**, който „дестилира“ огромната сложност на рака в функционални способности (2000; 2011), а по-късно Hanahan подчертава, че рамката е **евристичен инструмент** и се нуждае от разширения с напредване на знанието (2022).

Къде е границата (онкофизиологично):

- *Hallmarks* работят добре като **функционален „чеклист“**, но по-трудно описват **процеси във времето**: преходи между състояния, обратими адаптации, ролята на средата, фазови „превключвания“ под терапевтичен/имунен/метаболитен натиск.
- Има критики, че рамката става твърде „клетъчно-центрирана“ и може да подценява **тъканно-нивовата организация** и причинност. Примерно: **Yuri Lazebnik (2010)** проблематизира „универсалността“ на част от hallmark-ите (някои се срещат и в доброкачествени тумори) и поставя акцент върху това кое е **дефиниращо за малигнеността**.
- В друга линия критика: **Carlos Sonnenschein & Ana M. Soto** (и съавт.) настояват, че ракът може да се мисли като **тъканно/организационно нарушение**,

а не само като сбор от клетъчни дефекти (TOFT – Tissue Organization Field Theory).

Има ли „универсално физиологично състояние рак“?

1. Защо въпросът е труден

В клиниката „рак“ е **диагностична категория**, но физиологично туморите са:

- различни тъкани/органи,
- различни екосистеми (строма, съдове, имунни клетки, матрикс),
- различни еволюционни траектории.

Това прави идеята за *едно* универсално физиологично състояние „рак“ съблазнителна, но спорна.

2. Минимален „универсал“ (ако въобще) една умерена позиция, съвместима с много школи, е:

- универсално може да е **не конкретен фенотип**, а **тип динамика**: *отворена еволюираща система*, която създава и поддържа **устойчиви малигнени режими** (инвазия/метастази, имунно-укриване, метаболитна/стрес адаптация и др.), често чрез **екосистемни взаимодействия**.

Но това вече е „универсал“ на ниво **динамични принципи**, не на ниво „една физиология“.

3. Как се формират устойчиви туморни фенотипи при непрекъснато променящи се условия?

Тук онкофизиологията среща граница: **как „стабилност“ възниква от „нестабилна среда“**.

3.1. Два слоя устойчивост: генетичен и негенетичен

- **Клонална (генетична) еволюция** – класическа линия от **Peter C. Nowell (1976)**: туморният прогрес е резултат от генетична вариабилност и селекция на по-агресивни субклони.
- **Негенетична хетерогенност / пластичност** – клетките могат да променят състояние без нова мутация (епигенетика, транскрипционни програми, стрес-отговори). **Brock, Chang & Huang (2009)** формулират негенетичната вариабилност като двигател на туморната еволюция независимо от мутации. По-нови синтези (напр. **Sui Huang, 2021**) описват как негенетичната пластичност се съчетава със соматичната еволюция и как терапевтичният стрес може да „извиква“ устойчиви състояния.

3.2. „Атракторни“ фенотипи и ландшафти (динамични системи)

В онкофизиологията все по-често се използва идеята за **ландшафт на клетъчните състояния**:

- фенотипите са **стабилни атрактори** (устойчиви режими),
- преходите между тях са възможни при шум/стрес/сигнали.

Тази перспектива е популяризирана в контекста на рак и епигенетика от обзори като **Flavahan, Gaskell & Bernstein (2017)** (епигенетична пластичност + hallmarks) и работи, обсъждащи Waddington-овите ландшафти в рака.

3.3. Екосистемна стабилизация (микросреда + ниша)

Дори ако клетката е пластична, туморът може да поддържа фенотипна устойчивост чрез:

- **ниша** (хипоксия, матриксна твърдост, възпаление),
- **взаимодействия с имунни/стромални клетки**,
- **нише-конструиране** (туморът променя средата така, че да стабилизира себе си).

Точно затова Hanahan (2022) разширява рамката и изрично подчертава роли като **препрограмиране/ „привличане“ на нормални клетки** и **пластичност на клетъчната идентичност** като ключови измерения на рака.

4. Стохастичност срещу детерминизъм в туморната еволюция

Това е една от най-„живите“ концептуални граници: **колко предсказуем е ракът**, ако знаем генома/средата/терапията?

4.1. Причини да очакваме детерминизъм

Силна селекция под терапия/имунен натиск.

Конвергентни решения: различни мутации → сходни функционални изходи (hallmarks като функционален „конвергентен“ слой).

4.2. Причини да очакваме стохастичност

- Случайни мутации + дрейф.
- Пространствено разделение (различни ниши) → различни траектории.
- Негенетичен шум → различни фенотипи от еднакъв геном.

4.3. Емпирични модели: „разклонено“, „Big Bang“, „неутрално“, „пунктуирано“

- **Gerlinger и съавт. (2012)** показват **интратуморна хетерогенност** и „branched evolution“ чрез multi-region секвениране – важен аргумент, че една биопсия често е недостатъчна за „детерминиране“ на тумора.
- **Sottoriva и съавт. (2015)** предлагат и валидират **„Big Bang“ модел** за колоректален рак: ранни събития и бърза експанзия с много смесени субклони, без непременно силна селекция върху всеки клон

по-късно.

- **Williams и съавт. (2016)** формализират идеята за **неутрална еволюция** в част от туморите (неутрален дрейф → характерни разпределения на алелните честоти).
- Обзорът **Davis & Sottoriva (2017)** синтезира конкуриращите модели: линейна, разклонена, неутрална и пунктуирана еволюция – като подчертава, че различни тумори/етапи могат да следват различни режими.

Онкофизиологичният извод: често не е „стохастично *или* детерминирано", а **смес**:

- детерминизъм на ниво **ограничения** (физика на средата, ресурсни лимити, имунен натиск),
- стохастичност на ниво **конкретна траектория** (кои клонове/състояния ще доминират).

5. Могат да се формулиат следните „концептуални граници"

- **Ограничение на универсалността:** рамки като *hallmarks* улавят общи функционални способности, но трудно дефинират единно физиологично състояние „рак" поради контекстна зависимост (орган, среда, имунен статус) и тъканно-екосистемна причинност.
- **Ограничение на статичните описания:** туморът е динамична система с преходи между състояния; устойчивите фенотипи могат да се поддържат чрез комбинация от клонална еволюция (Nowell) и негенетична пластичност (Brock/Huang), стабилизирани от микросредата.
- **Ограничение на предсказуемостта:** еволюционните режими (branched/Big Bang/neutral/punctuated) и пространствената хетерогенност ограничават детерминизма и правят „физиологията на тумора" частично стохастична и силно зависима от време и терапевтичен натиск.

Литература

1. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell (2000).

2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery (2022).

3. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? Nat Rev Cancer (2010).

4. Sonnenschein C. (и/или Soto AM). The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks… J Biosci (2013) – критичен анализ на доминацията на рамката.

5. Soto AM, Sonnenschein C. The tissue organization field theory of cancer… (2011) + последващи есета (2020).

6. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science (1976).

7. Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity… Nat Rev Genet (2009).

8. Huang S. Reconciling Non-Genetic Plasticity with Somatic Evolution… (2021).

9. Gerlinger M, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution… NEJM (2012).

10. Sottoriva A, et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. Nat Genet (2015).

11. Williams MJ, et al. Identification of neutral tumor evolution across cancer types. Nat Genet (2016).

12. Davis A, Sottoriva A. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? (2017 review).

Туморната хетерогенност – повече от мутации: динамичен, адаптивен феномен

Класическото разбиране за вътретуморната хетерогенност (ITH) започва с **генетичните различия** между субклони, които се натрупват и селектират в пространството и времето на туморната маса (т.нар. *clonal evolution*). Това беше формулирано от **Charles Swanton** и колеги, които показват, че различни субклони съществуват едновременно в различни региони на един и същ тумор и еволюират във време и пространство.

Въпреки това, ITH е **много по–широко явление**, което включва:

- **епигенетична хетерогенност**,
- **метаболитна и функционална разнообразност**,
- **взаимодействие с микросредата, физични и механични градиенти**,
- **необратими и обратими фенотипни преходи**.

Това означава, че **физиологичната хетерогенност** е **многопластов процес**, който включва:

1. *динамика на клетъчните състояния*,
2. *не-генетично регулиране*,
3. *влияние на тъканно-нивовата организация*.

Физиологична (негенетична) хетерогенност: слоевете

1. Епигенетична и регулаторна хетерогенност

Една от най-изчерпателните дискусии в литературата идва от **Beyes и съавт. (2021)**, които разглеждат **епигенетичния принос към ITH**. Според тях:

- Epigenetic changes (например хроматинова организация, модификации на хистони и ДНК метилиране) могат да бъдат **динамични и обратими**, осигурявайки клетъчни *пластични преходи* между състояния.
- Тези изменения допринасят за адаптивността на туморните популации при стрес, терапия или промяна в средата.

- Епигенетичната хетерогенност често се наблюдава **независимо от генетичните мутации**, и поддържа разнообразие във фенотипите, което влияе на чувствителността към лечение.

Този модел поставя въпроса за **епигенетичната памет**: кои промени са стабилни и кои са лесно обратими при промяна на околната среда?

2. Метаболитна и физиологична хетерогенност

Функционалните профили на клетки (например **гликолитична срещу окислителна метаболна архитектура**) могат да бъдат различни в пространствено раздалечени участъци на тумора. Както работи като **Rodrigues (2025)** и други показват, условието на микросредата (кислотност, кислород, хранителни градиенти) *стратегически формира* метаболитни режими, които са устойчиви или обратими в зависимост от екологичния натиск.

Това демонстрира:

- метаболитни фенотипи, които могат да бъдат *по–адаптивни* в условия на стрес;
- многопоточност в туморната физиология, която не е просто резултат от мутации.

Подобни концепции свързват **екологичните принципи** (ресурсни градиенти, кооперация и конкуренция) с вътретуморната динамика.

3. Микрониши и механична хетерогенност

Механичните състояния – напр. **разлики в матриксна твърдост, напрежение, съдов кръвоток и кислородна наличност** – са аспекти на физиологията, които директно влияят на клетъчната активност и фенотип и не могат да се обяснят единствено с гени.

Доклади за *vascular heterogenety* и *структурни ниши* показват, че:

- различните региони от един тумор създават **микросреди, които поддържат различни фенотипи**;
- клетъчните групи в хипоксични ниши демонстрират стойности на метаболитни и миграционни състояния, различни от тези във васкуларно снабдени зони.

Този вид физиологична хетерогенност е **по–трудна за категоризация**, защото е силно зависима от **тъканно-нивовата организация и физичните свойства**, което прави обратимостта и динамиката още по-сложни за разбиране.

3. Неизследвани/открити въпроси в съвременната онкофизиология

3.1. Обратимост на физиологичните състояния

Тъй като повечето физиологични фенотипи се влияят от **екологични и регулаторни сигнали**, остава да се определи **кои промени са устойчиви (стабилни) и кои са обратими при промяна на средата** – напълно различен въпрос от стабилността на генетични мутации.

3.2. Роля на епигенетичната памет

Epigenetic modulation offers a **layer of memory** която, може да предизвика *дълготрайни фенотипни ефекти* без промяна в ДНК, но **колко трайна е тази памет и как се влияе от външни сигнали** – остава отворен въпрос, изследван активно чрез single-cell multi-omics.

3.3. Микрониши като стабилизатори на фенотипите

Микрокомпартментите на тумора (хипоксия, хранителни градиенти, механични напрежения, имунни ями) създават **ниши**, които изборно *поддържат, укрепват или притискат* определени фенотипи. Разбирането на това как **нишови механизмите стабилизират различни физиологични състояния** е ключова, но все още нерешена задача.

Литература

1. Swanton C. „Intratumor heterogeneity: Evolution through space and time“ — основен преглед на динамичния характер на ITH.

2. Beyes S. et al. „An Epigenetic Perspective on Intra-Tumour Heterogeneity“ — фокус върху ролята на епигенетичните механизми за вътретуморна вариабилност.

3. Proietto M. et al. „Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging …“ — преглед на мултислойните източници на хетерогенност, включително физиологични аспекти.

4. Rodrigues JA. et al. (2025) — моделиране и разбиране на метаболитното разнообразие и неговата динамика във вътретуморна среда.

5. Diaz-Cano SJ. „Tumor heterogeneity: mechanisms and bases …“ — по-широка рамка, включваща микросреда и физиологични фактори.

4. Заключение – какво означава това за онкофизиологията

Туморната хетерогенност **не е просто колекция от генетични субклони**, а **динамично, адаптивно физиологично явление**, което:

- се формира от взаимодействие между гени, епигеном, микросреда и физични фактори,
- включва множество „режими на състояния“ – обратими и устойчиви,
- поставя нови въпроси за това как **малки промени в средата или терапията** могат да *пренастроят* туморния фенотип.

Това превръща туморите не просто в **гени, които мутират**, а в **екосистеми, които еволюират по сложни начини**, които остава да бъдат разгадани в детайли.

Туморна микросреда и тъканна физиология: микросредата като „орган“ на тумора

В съвременната онкофизиология **туморната микросреда (TME)** се разглежда като **активен физиологичен регулатор** – тя не само „подпомага“ тумора, а **задава ограничения, селекционни режими и фенотипни траектории** (растеж, инвазия, метаболитна адаптация, имунно бягство и терапевтична резистентност). Това е централно в обзорите за стромата и фибробластите на **Raghu Kalluri & Michael Zeisberg**.

1 Стромата може да потиска и да стимулира тумора: „парадоксът“ на микросредата

1.1. Фибробласти/CAF като двулики регулатори

Kalluri & Zeisberg (2006) описват как активираните фибробласти в туморната строма (CAF) произвеждат **растежни фактори, хемокини и извънклетъчен матрикс (ECM)**, които могат да подпомагат ангиогенеза, ремоделиране на тъканта и прогресия.

Но същевременно се натрупаха данни, че **част от стромните програми могат да имат и ограничителна/„containment“ функция** (например чрез поддържане на тъканни бариери или модериране на имунния контекст). Един силен аргумент за „тумор-супресивни“ компоненти на стромата е експериментът на **Berna C. Özdemir и сътр.** (Cancer Cell, 2014): **depletion на карцинома-асоциирани фибробласти и фиброза** при модел на панкреасен карцином води до **имуносупресия и ускорена прогресия**.

1.2. Следствие за онкофизиологията

Това поставя важна концептуална граница: **„строма = зло“ не е валидно универсално**. Стромата е **хетерогенна** (подтипове CAF, различни имунни и съдови състояния) и ефектът ѝ зависи от:

- стадий (ранен/късен),
- анатомичен орган,
- терапевтичен натиск,
- механични и метаболитни условия.

Обзорът на **Doreen F. Quail & Johanna A. Joyce** подчертава именно **парадоксалните роли** на TME в различните етапи на прогресия и метастаза.

2. Инициира ли микросредата трансформацията или „следва“ тумора?

Това е един от най-трудните въпроси, защото причинността може да е **двупосочна**:

2.1. Аргументи, че микросредата може да е „първопричина“ или ко-инициатор

- Хронично възпаление, инфекция и тъканно увреждане могат да създадат **про-туморна физиологична рамка** (цитокини, реактивни кислородни видове, ремоделиране), която улеснява неопластични събития и селекция на адаптирани клетки. Класически обзор: **Lisa M. Coussens & Zena Werb (Nature, 2002)**, където възпалението се разглежда като „незаменим участник“ в неопластичния процес.
- Концептуално, това се връзва и с идеята, че ракът се развива в „адаптивни ландшафти на тъканни екосистеми“ – **Mel Greaves & Carlo Maley (Nature, 2012)** описват еволюцията на рака именно като процес в **екосистемен контекст**, не само в клетката.

2.2. Аргументи, че микросредата често е „следствие“ (но после става двигател)

След появата на трансформиран клон туморът:

- „обучава“ стромата (CAF активиране, имунно препрограмиране),
- ремоделира ECM и съдове,
- изгражда микрониши, които после **задвижват** резистентност и инвазия.

Тази **ко-еволюция** е акцент и при **Junttila & de Sauvage (Nature, 2013)**: терапевтичният отговор и резистентността силно зависят от **хетерогенността на микросредата** (съдове, имунни клетки, матрикс) – т.е. средата не е фон, а променлива, която променя правилата на играта.

3. Как механичните свойства на матрикса препрограмират клетъчната физиология?

Това е ключова „физиологична“ ос, защото механиката влияе на сигнализация, генна експресия, метаболизъм и подвижност.

3.1. Матриксна твърдост → сигнални каскади → малигнен фенотип

Класическа работа: **Michael J. Paszek и сътр. (Cancer Cell, 2005)** показват, че повишената твърдост на матрикса води до **интегративно клъстериране**, усилване на сигнализация (напр. ERK/ROCK-свързани пътища) и промяна на морфогенезата; част от „малигнения“ фенотип може да бъде **фенотипно „ревертиран“**, ако механично-свързаните пътища бъдат потиснати.

3.2. Кръстосано свързване на колаген (LOX) → твърдост → прогресия

Kandice R. Levental и сътр. (Cell, 2009) демонстрират механистична връзка: **кръстосано свързване на матрикса** (вкл. LOX-медиирано) увеличава ригидността и усилва интергративна сигнализация, което „форсира“ туморна прогресия.

3.3. Солидна и флуидна механика като бариера и селекционен натиск

Обзорът на **Triantafyllos Stylianopoulos и сътр. (Trends in Cancer, 2018)** рамкира тумора като система със **солидни напрежения** и **флуидни налягания**, които едновременно:

- ограничават перфузията/доставката на лекарства,

- създават локални градиенти,
- селектират за адаптивни фенотипи.

4. Как възниква дългосрочна коадаптация между тумор и строма?

Тук най-полезен е „екологичният“ език: **ко-еволюция, обратна връзка, ниша-конструиране**.

4.1. Коадаптация като селекция в тъканен „ландшафт“

Greaves & Maley (2012) говорят за туморна еволюция в **адаптивни ландшафти на тъканни екосистеми**, което естествено включва стромата като част от средата, която се променя от тумора и после променя селекцията върху тумора.

4.2. Микросредата като източник на терапевтична резистентност и нови стабилни състояния

Junttila & de Sauvage (2013) показват как **хетерогенната микросреда** води до различни терапевтични изходи и насърчава резистентни режими.

Quail & Joyce (2013) описват **„превъзпитаване“ на стромни клетки** и опити за терапевтично „ре-програмиране“ на TME към анти-туморни функции.

4.3. „Нормализация“ на микросредата като физиологична терапевтична стратегия

Работата на **Rakesh K. Jain (2013)** формулира концепцията, че TME е абнормна (съдова, механична, интерстициална) и че **нормализиране** на компоненти на микросредата може да подобри лечението.

Отворени въпроси

- **Инициира или следва?** Има силни аргументи за двупосочна причинност: възпаление/увреждане могат да подготвят почвата (Coussens & Werb), но туморът после активно препрограмира TME (Quail & Joyce).
- **Как механиката препрограмира физиологията?** Модели, в които твърдост/напрежения се превеждат в сигнализация и генна експресия (Paszek; Levental), плюс макронивови бариери за транспорт и селекция (Stylianopoulos).
- **Как се формира дългосрочна коадаптация?** Най-убедително се описва с екосистемни/еволюционни рамки (Greaves & Maley) и с модели на микросредна хетерогенност като двигател на резистентност и устойчиви фенотипи (Junttila & de Sauvage).

Литература

1. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer (2006).

2. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med (2013).

3. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. Nature (2013).

4. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature (2002).

5. Paszek MJ, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. Cancer Cell (2005).

6. Levental KR, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. Cell (2009).

7. Özdemir BC, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts… accelerates pancreas cancer… Cancer Cell (2014).

8. Stylianopoulos T, et al. Reengineering the Physical Microenvironment of Tumors… Trends Cancer (2018).

9. Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer. (2013 review).

10. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. Nature (2012).

Метаболитна пластичност и енергийна физиология на рака: отвъд Warburg (in vivo)

Класическият **ефект на Warburg** – наблюдението на **Otto Warburg**, че туморните клетки често поддържат висока гликолиза и продукция на лактат дори при наличие на кислород – е историческият старт на „онкометаболизма“. Но днес е ясно, че **сам по себе си той не описва реалната in vivo физиология** на много тумори: те използват смесени режими на енергийно производство и биосинтеза, които зависят от кислород/хранителни градиенти, микрониши, терапевтичен натиск и взаимодействия със строма/имунни клетки.

1. Защо „Warburg“ не стига: какво всъщност означава аеробната гликолиза

1.1. Warburg като феномен, не като универсална причина

Warburg (1956) интерпретира гликолизата като резултат от „увредено дишане“, но съвременната гледна точка е по-функционална: много туморни клетки поддържат аеробна гликолиза, защото тя **подпомага пролиферацията** (осигурява прекурсори за нуклеотиди/липиди/аминокиселини, NADPH/редокс баланс, бързи потоци през пътища). Това е синтезирано ясно от **Matthew Vander Heiden, Lewis Cantley, Craig Thompson (2009)**.

1.2. „Холистичната“ рамка: новите „hallmarks of cancer metabolism“

Nadejda Pavlova & Craig B. Thompson (2016) предлагат рамка от *метаболитни hallmark-и* (напр. дерегулиран внос на хранителни вещества, опортюнистично усвояване, метаболитни взаимодействия с микросредата, метаболитно-зависима генна регулация), което директно подчертава: **метаболизмът е контекстно специфичен и екосистемен**.

2. Метаболитна пластичност: превключване между OXPHOS и гликолиза

2.1. „Пластичност“ ≠ „две стабилни кутии“

Съвременните данни показват, че много туморни клетки **не са трайно „гликолитични“ или трайно „оксидативни“**, а могат да сменят доминиращия режим според:

- кислород и перфузия,
- субстратна наличност (глюкоза, глутамин, лактат, мастни киселини),
- сигнализация и онкогени,
- терапевтичен/имунен натиск.

Това е част от „remarkable flexibility“ концепцията в обзора **Ralph DeBerardinis & Navdeep Chandel (2016)**.

2.2. In vivo метаболизмът често е „хибриден“

Тумори in vivo могат да окисляват значително количество въглерод в TCA цикъла, а не само да „изхвърлят“ глюкозата като лактат. Това е една от причините Warburg да се разглежда като **частичен фенотип**, а не като универсална енергийна дефиниция. Прегледите по in vivo метаболомика и физиология на туморите подчертават, че истинската картина зависи от метода (трейсинг, образна диагностика, тъканни проби) и от туморния контекст.

3. Реалната роля на митохондриите в туморната физиология

3.1. Митохондриите не са „изключени“ – често са критични

Натрупаха се доказателства, че **митохондриалният метаболизъм е активен и нужен** за растеж в много тумори:

- TCA цикълът осигурява прекурсори за биосинтеза,
- митохондриите поддържат редокс баланса,
- произвеждат/регулират „онкометаболити“ и метаболитно-зависима сигнализация.

Това е централно в обзора **Katherine Vasan, Moritz Werner & Navdeep Chandel (2020)** за митохондриалния метаболизъм като терапевтична цел.

3.2. TCA метаболити като сигнални молекули (епигенетика/имунитет/хипоксия)

Iñigo Martínez-Reyes & Navdeep Chandel (2020) обобщават как TCA метаболитите (напр. α-кетоглутарат, сукцинат, фумарат и др.) влияят върху клетъчната физиология чрез **ензими, кислород-сензори и хроматинови процеси** – т.е. митохондриите са не само „електроцентрала“, а и **регулаторен хъб**.

4. Метаболитна симбиоза и „разделение на труда“ между клетъчни популации

4.1. Класическият модел: лактатният шатъл в тумора

Една от най-влиятелните демонстрации на **метаболитна симбиоза** е работата на **Pierre Sonveaux и сътр. (2008)**: в хетерогенни тумори хипоксичните клетки произвеждат лактат, а по-добре оксигенираните клетки могат да го използват като субстрат за окислителен метаболизъм; транспортът през монокарбоксилатни транспортери (напр. MCT1) става ключов възел на тази симбиоза.

4.2. In vivo доказателства: лактатът е гориво, не само „отпадък“

Bastien Faubert и сътр. (2017) показват in vivo при човешки недребноклетъчен рак на белия дроб, че **циркулиращият лактат може да захранва TCA цикъла** в тумора – важна корекция на „културните“ представи (in vitro).

4.3. Лактатът като системен енергиен носител

Обзорът **Joshua D. Rabinowitz & Sven Enerbäck (2020)** обобщава доказателства, че лактатът е **централен циркулиращ метаболит** и значим приносител на въглерод за TCA цикъла в множество тъкани (и в тумори) – което подсилва идеята за „метаболитни мрежи“ между клетки и органи.

5. Системният ефект на туморния метаболизъм върху организма

5.1. Ракова кахексия: системна метаболитна патофизиология

Най-ясният пример, че туморният метаболизъм е **организъм-нивов феномен**, е **раковата кахексия** (мускулна загуба ± мастна загуба, възпаление, хормонални/цитокинови промени, нарушен енергиен баланс).

- Консенсусната дефиниция и класификация са формулирани от **Kenneth Fearon и сътр. (2011)**.
- Механистичен обзор за медиатори/сигнализация/метаболитни пътища дава **Fearon и сътр. (2012)** в Cell Metabolism.

5.2. Туморът „пренастройва“ потоците на субстрати и редокс в тялото

Когато туморът действа като силен „консуматор/производител“ (глюкоза, аминокиселини, лактат), той може да влияе върху:

- системна глюкозна хомеостаза,
- чернодробни метаболитни цикли,
- възпалителни оси и имунен метаболизъм,
- разпределение на хранителни вещества между органи.

Тази перспектива се вписва в по-широката рамка за метаболитни hallmark-и и взаимодействия с микросредата (Pavlova & Thompson) и в съвременните обзори за лактата като системен метаболит (Rabinowitz & Enerbäck).

Литература

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science (1956).

2. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science (2009).

3. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metabolism (2016).

4. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. Sci Adv (2016).

5. Vasan K, Werner M, Chandel NS. Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy. Cell Metabolism (2020).

6. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. Nat Commun (2020 review).

7. Sonveaux P, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. J Clin Invest (2008).

8. Faubert B, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. Cell (2017).

9. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. Nat Metab (2020).

10. Fearon K, et al. Definition and classification of cancer cachexia. Lancet Oncol (2011).

11. Fearon KCH, et al. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. Cell Metabolism (2012).

6. Системна физиология и далечни ефекти на рака

Съвременната онкофизиология разглежда рака не само като локално тъканно заболяване, а като **системно разстройство на хомеостазата**, което променя имунната, метаболитната, ендокринната и невровегетативната регулация на организма. Натрупаните данни показват, че туморите функционират като **ендокринно-активни и възпалителни „органи“**, които препрограмират далечни тъкани.

1. Хронично възпаление и системна имунна дисрегулация

Класическата рамка за връзката между възпаление и рак е формулирана от Lisa M. Coussens и Zena Werb (Nature, 2002), които показват, че хроничното възпаление не е страничен ефект, а активен участник в туморогенезата. Те описват:

- продукция на провъзпалителни цитокини (IL-6, TNF-α),
- ремоделиране на тъканта,
- стимулиране на ангиогенеза,
- потискане на адаптивния имунитет.

По-късно Alberto Mantovani и сътр. разширяват концепцията за **тумор-асоциирано възпаление** като „седмия hallmark“, подчертавайки системния характер на имунната дисрегулация (Cancer Cell, 2008).

Системни имунни ефекти

- Повишени нива на циркулиращи миелоидни супресорни клетки (MDSC).
- Промяна в хематопоезата в костния мозък.
- Дисрегулация на Т-клетъчния отговор.

Тези процеси предполагат, че туморът **комуникира активно с имунната система на далечно ниво**, а не само локално в микросредата.

2. Как туморите комуникират с далечни органи?

2.1. Екзозоми и извънклетъчни везикули

Една от най-силните експериментални демонстрации идва от David Lyden и сътр. (Nature Medicine, 2015), които показват, че **туморни екзозоми**:

- циркулират системно,
- носят протеини, miRNA и липиди,
- „обучават“ клетки в далечни органи,
- подготвят почвата за метастази.

Туморните екзозоми показват органотропизъм – различни интегрини върху тях насочват към специфични органи (бял дроб, черен дроб и др.).

2.2. Цитокини и растежни фактори

Туморите секретират системни медиатори като:

- G-CSF (модулира миелопоезата),
- IL-6 (индуцира чернодробен острофазов отговор),
- TGF-β (имуносупресия и ремоделиране).

Работата на Florent Ginhoux и сътр. показва, че системната реорганизация на миелоидния компартимент е част от подготовката на метастатичния процес.

3. Премetастатични ниши

Концепцията за „premetastatic niche“ е въведена от David Lyden (Nature, 2005). Той демонстрира, че преди появата на метастази:

- костномозъчни клетки мигрират към бъдещи метастатични места,
- образуват микросреда, благоприятна за заселване на циркулиращи туморни клетки.

Ключови механизми включват:

- фибронектинова депозиция,
- VEGFR1-позитивни клетки,
- локално възпаление,
- съдова пермеабилност.

Това означава, че **метастазата не е случаен процес**, а системно подготвен физиологичен сценарий.

4. Ракова кахексия: системен метаболитен срив

Раковата кахексия е един от най-драматичните примери за системен ефект.

Kenneth C. H. Fearon и сътр. (Lancet Oncology, 2011) формулират консенсусна дефиниция на кахексията като:

- прогресивна загуба на мускулна маса,
- метаболитна дисрегулация,
- възпалителна активация,
- хормонални промени.

По-късните механистични анализи (Fearon, Cell Metabolism, 2012) показват:

- повишен протеолизен поток (ubiquitin–proteasome система),
- повишена липолиза,
- инсулинова резистентност,
- промяна в централната регулация на апетита.

Кахексията демонстрира, че туморът може да **пренастройва енергийния баланс на целия организъм**.

5. Ендокринни механизми и туморна прогресия

Туморите взаимодействат с:

- оста HPA (стрес),
- инсулин/IGF-1 сигнализация,
- полови хормони,
- лептин и адипокини.

George C. Prendergast и сътр. разглеждат как системните метаболитни и хормонални сигнали модулират имунния отговор и туморната прогресия.

При хормон-зависими тумори (напр. гърда, простата) ендокринната ос е директен двигател на клетъчната пролиферация. Но дори при нехормонални тумори системните хормонални сигнали влияят върху:

- метаболитна пластичност,
- възпалителен фон,
- ангиогенеза,
- имунна толерантност.

6. Отворени физиологични въпроси

1. Как туморите комуникират с далечни органи?

Чрез:

- екзозоми,
- циркулиращи туморни клетки,
- цитокини,
- метаболити (лактат, кетони),
- невроимунни пътища.

Но **йерархията и времевата последователност на тези сигнали остават неясни.**

2. Как се формират преметастатичните ниши?

Механизмите включват:

- костномозъчна мобилизация,
- локално възпаление,
- съдова пермеабилност,
- ECM ремоделиране.

Но не е изяснено:

- кои сигнали са необходими и достатъчни,
- дали нишата може да съществува дългосрочно без тумор,
- дали е обратима.

3.Как ендокринните сигнали участват в прогресията?

Все още не е ясно:

- дали туморите активно „препрограмират“ системната хормонална регулация,
- дали метаболитната дисрегулация е причина или следствие,
- как стресовите и невроендокринни оси влияят на метастатичния потенциал.

Заключение

Системната физиология на рака показва, че:

- туморът е **ендокринно-активна структура**,
- създава **системно възпаление и имунна дисрегулация**,
- индуцира **метаболитен срив (кахексия)**,
- подготвя **далечни органи за метастази**.

Но въпреки значителния напредък, остава фундаменталният въпрос:

Дали ракът трябва да се разбира като локално заболяване със системни ефекти – **или като системно заболяване с локално проявление?**

6. Ограничения на експерименталните модели

Повечето знания произлизат от редукционистични модели. Както подчертават Alley и сътр., клетъчните линии и животинските модели често не възпроизвеждат човешката туморна физиология . Остават отворени въпросите:

- кои ключови физиологични процеси липсват в моделите,
- как хроничното време влияе върху туморната адаптация,
- как терапиите променят дългосрочно физиологичното състояние на тумора.

Заключение

Физиологията на рака остава поле с фундаментални неизвестности. Основното предизвикателство не е идентифицирането на нови молекули, а изграждането на **интегративна физиологична рамка**, която да свърже молекулярните, клетъчните, тъканните и системните процеси. Само такъв подход може да доведе до по-дълбоко разбиране и по-ефективни терапевтични стратегии.

Литература

1. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000;100(1):57–70.

2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144(5):646–674.

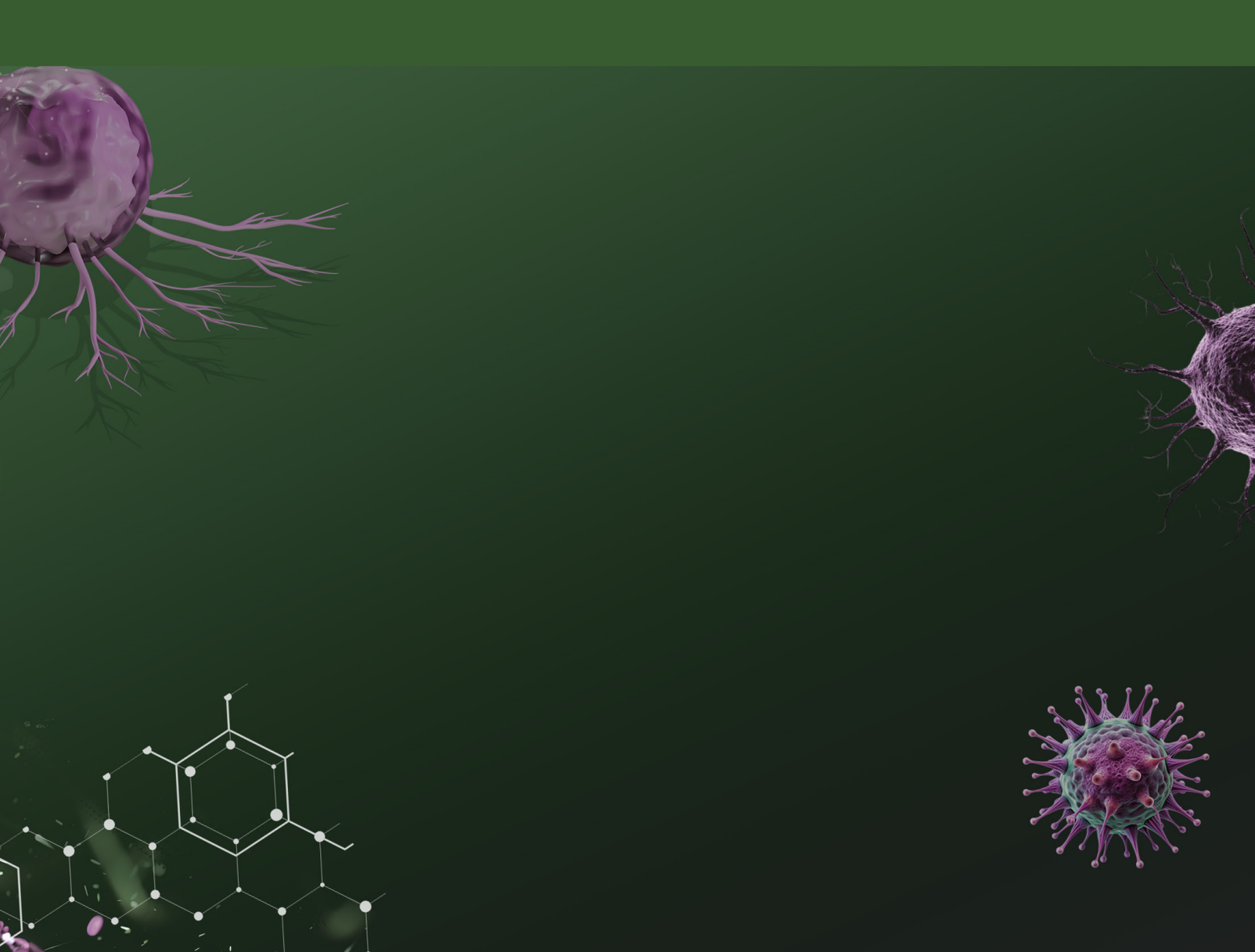
3. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. Cancer Res. 2012;72(19):4875–4882.

4. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer. 2006;6(5):392–401.

5. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect. Science. 2009;324(5930):1029–1033.

6. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia. Lancet Oncol. 2011;12(5):489–495.

7. Alley MC, Hollingshead MG, Dykes DJ et al. Human tumor xenograft models in NCI drug development. Clin Cancer Res. 2010;16(5):1338–1346.



ИЗДАНИЕТО СЕ РАЗПРОСТРАНЯВА БЕЗПЛАТНО

9 786190 409359