

**НАЦИОНАЛНИ МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ
ЗА СИСТЕМНО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ,
ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ
НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

**ИЗРАБОТИЛИ:
ЛЕКАРСТВЕНА КОМИСИЯ КЪМ
БЪЛГАРСКО ОНКОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО**

**ПОД РЕДАКЦИЯТА НА:
член. кор. проф. г-р Мила Власковска
проф. г-р Галина Куртева
проф. г-р Асен Дугов
доц. г-р Димитър Калев
доц. г-р Жасмина Миланова**

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ	8	III.B. II линия ендокринна терапия.....	13
ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ	9	III.C. I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти,неполучавали агювантни антрациклини.....	13
I. Химиотерапия при глиобластом.....	9	III.D. I линия химиотерапия при пациенти, получавали агювантни антрациклини.....	13
II. Химиотерапия при рецидивирал анапластичен астроцитом	9	III.E. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани	14
МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ	9	III.F. Метрономна химиотерапия	14
КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ	9	III.G. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2	14
I. Назофарингеални карциноми	9	III.H. Химиотерапия при тройно негативен карцином	15
I.A. Неоагювантна химиотерапия	9	IV. Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит).....	15
I.B. Агювантна химиотерапия.....	9	V. Карцином на гърда при мъже	15
I.C. Рецидивирал или метастатичен карцином	9	МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ	15
II. Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия	9	КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ	15
II.A. Неоагювантна химиотерапия	9	A. Негребноклетъчен карцином.....	15
II.B. Агювантна химиотерапия.....	9	I. Неоагювантна химиотерапия (3-4 цикъла).....	15
II.C. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение.....	9	II. Агювантна химиотерапия (4 цикъла)	15
II.D. I линия химиотерапия при рецидивирал или метастатичен карцином	10	III. I линия химиотерапия (4-6 цикъла).....	15
МЕДУЛАРЕН/АНАПЛАСТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА	10	IV. Поддържаща системна терапия.....	16
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА	10	V. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение	16
I. Неоагювантна системна терапия.....	10	VI. II линия системна терапия.....	16
II. Агювантна системна терапия.....	10	VII. III линия системна терапия	16
II.A. Ендокринна агювантана терапия	11	B. Дребноклетъчен карцином.....	16
II.B. Терапия с бифосфонати	11	I. I линия химиотерапия (4-6 цикъла).....	16
II.C. Биологична терапия при костна загуба	11	I.A. Ограничен стадий (LD).....	16
II.D. Агювантна химиотерапия.....	11	I.B. Разпространен стадий (ED)	16
III. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест	13	II. II линия химиотерапия.....	17
III.A. I линия ендокринна терапия.....	13	II.A. При прогресия преди 3 месеца след края на I линия	17

II.B. При прогресия от 3 до 6 месеца след края на I линия...17	и право черво..... 19
II.C. При прогресия след повече от 6 месеца от	III. I линия химиотерапия (при метастатична болест)..... 20
края на I линия.....17	IV. II линия химиотерапия..... 21
МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ..... 17	V. III и поредна линия химиотерапия 21
КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД..... 17	КАРЦИНОМ НА АНУС..... 20
I. Неоаглювантно химиолъчелечение.....17	I. Лъчехимиолечение при локализиран карцином..... 20
II. Аглювантна химиотерапия.....17	II. Химиотерапия при метастатична болест..... 20
III. Химиотерапия при метастатична болест.....17	НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ..... 20
КАРЦИНОМ НА СТОМАХ..... 17	I. Химиотерапия при неметастатична болест..... 21
I. Периперативна химиотерапия17	I.A. Карциноидни тумори..... 21
II. Химиотерапия при локално авансирала и/или	I.B. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза 21
метастатична болест.....17	I.C. Феохромоцитом/параганглиом..... 21
АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС..... 18	I.D. Ниско диференцирани тумори или гребноклетъчен
I. Неоаглювантна химиотерапия 18	(небелогробен) карцином 21
II. Аглювантна химиотерапия..... 18	I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 21
III. Химиотерапия при нерезектабилна и метастатична	I.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2 21
болест 18	II. Химиотерапия при метастатична болест..... 21
III.A. Химиотерапия при стадий IIB и III 18	II.A. Карциноидни тумори..... 21
III.B. Химиотерапия при метастатична	II.B. Невроендокринни тумори на
болест (стадий IV): 18	храносмилателен тракт..... 22
III.C. II линия химиотерапия 18	II.C. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза 22
ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ..... 18	II.D. Феохромоцитом/параганглиом..... 22
БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ..... 19	II.E. Нискодиференцирани тумори или гребноклетъчен
КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК..... 19	(небелогробен) карцином 22
I. Бъбречноклетъчен карцином 19	II.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2 22
I.A. I линия 19	КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК..... 22
I.B. II линия 19	I. Аглювантна химиотерапия..... 22
II. Преходноклетъчен карцином..... 19	I.A. При стадий IA, B (умерено- до нискодиференцирани
КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО..... 19	тумори – G2, 3) 22
I. Неоаглювантно химиолъчелечение при карцином на право	I.B. При стадий IC и IIA (6 цикъла)..... 22
черво 19	II. I линия химиотерапия 22
II. Аглювантна химиотерапия при карцином на дебело	III. II линия химиотерапия..... 22
	III.A. При прогресия на болестта над 6 месеца след
	химиотерапия, съдържаща rucitaxel..... 23

III.B. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща paclitaxel.....	23	I.B. Химиотерапия при стадий IIА, В и непроведено лъчелечение	26
III.C. При прогресия на болестта над 6 месеца след лечение с платина-базиран режим	23	I.C. Химиотерапия при стадий IIС-IV	26
III.D. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща paclitaxel.....	23	I.D. При резидуален тумор след лъчелечение	26
III.E. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща paclitaxel.....	23	I.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори	26
КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ	23	II. Несеминолни тумори.....	26
I. Химиотерапия при метастатична болест.....	23	II.A. При стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери.....	26
II. Хормонотерапия	23	II.B. При стадий I със съдова инвазия.....	26
ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ	23	II.C. При стадий IIА, В.....	26
I. Лечение при нисък риск.....	23	II.D. При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV.....	26
II. Лечение при висок риск.....	23	II.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори.....	27
КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА	24	III. Екстрагонадни тератокарциноми.....	27
КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР	24	КАРЦИНОМ НА ПЕНИС	27
I. Суперфициален карцином	24	САРКОМ НА KAPOSI	27
II. Химиотерапия при инвазивен карцином.....	24	САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ	27
КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА	24	I. Монохимиотерапия.....	27
I. Лечение на локализиран карцином – T1-2	25	II. Комбинирана химиотерапия	27
II. Лечение на локалноавансирал карцином – T3N1, T4N0.....	25	II.A. I линия	27
III. Лечение при метастатична болест	25	II.B. II линия	27
III.A. I линия хормонотерапия	25	ОСТЕОСАРКОМИ	28
III.B. II линия хормонотерапия при кастрация-рефрактерен карцином.....	25	Химиотерапия при сарком на <i>Ewing</i>	28
IV. I линия химиотерапия при кастрация - рефрактерен карцином.....	25	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ	28
V. II линия терапия при <i>docetaxel</i> – резистентен карцином.....	25	I. Аглювантна терапия.....	28
VI. Лечение при кастрационно-резистентни пациенти.....	25	II. I линия.....	28
VII. Лечение при костно метастазиране.	25	III. II линия.....	28
КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС	25	МАЛИГНЕН КОЖЕН МЕЛАНОМ	28
I. Семинолни тумори.....	25	I. Аглювантна имунотерапия.....	28
I.A. Химиотерапия при стадий I.....	25	II. Аглювантна химиотерапия.....	28
		III. Химиотерапия при метастази в регионални лимфни възли	28

III. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест	28	ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРИ АЛЕРГИЧНИ И ИНФУЗИОННИ РЕАКЦИИ ОТ ПАРЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА	35
III.A. Химиотерапия	28	ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА	36
III.B. Имунотерапия	29	КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНИ ХЕМОПАТИИ	36
III.C. Таргетна терапия	29	I. Епидемиология	36
КАРЦИНОМ НА КОЖА	29	II. Класификация на онкологична болка	37
КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД	29	II.1. Класификация по време	37
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА	30	II.2. Класификация по патофизиологичен механизъм	38
I. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия	30	II.3. Етиологична класификация	38
II. Лечение на костни метастази	30	III. Оценка на пациенти с онкологична болка	38
II.A. Костни метастази от карцином на гърда	30	IV. Принципи за лечение на онкологична болка	38
II.B. Костни метастази от карцином на простата	30	V. Доза, вид и път на приемане на аналгетични лекарства	39
II.C. Костни метастази от други солидни тумори	30	VI. Интервали на прилагане и титриране на доза	40
ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР (G-CSF)	30	VII. Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение	41
I. Профилактично приложение на G-CSF	30	VIII. Лъчелечение	41
II. Терапевтично приложение на G-CSF	30	IX. Приложение на бифосфонати при костна болка	41
III. Избор на G-CSF за профилактика и лечение на ФН	30	X. Лечение на невропатична и резистентна болка	41
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ	31	XI. Рефрактерна болка в края на живота	42
I. Основни понятия и дефиниции	31	ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ	42
II. Начална клинична оценка	31	I. Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект	42
III. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)	31	II. Изходно измерване на тумори	42
IV. Начална оценка на инфекциозен риск	31	II.A. Неизмерими лезии	42
IV.1. Висок риск	31	II.B. Оценка на лимфни възли	42
IV.2. Нисък риск	31	II.C. Измерване на костни лезии	42
V. Допълнителни начални изследвания и терапия	31	II.D. Кистични лезии	42
VI. Оценка на отговора към емпирично АБЛ	32	II.E. Лезии, предварително третирани локално	42
VII. Поведение при отговор към емпирично АБЛ	32	II.F. Лезии, твърде малки за измерване	43
VIII. Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ	32	II.G. Фрагментирани и конfluиращи лезии	43
IX. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск	33	III. Документиране на изходни прицелни лезии	43
X. Антибактериална профилактика при неутропения	34		
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ	32		

IV. Документиране на неприцелни лезии	43	Б. Интензивни химиотерапевтични режими, подкрепени от G-CSF.....	51
V. Нови лезии.....	43	В. MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) точкова система/модел за оценка на риск от инфекции.....	51
VI. Определение за пълна и частична ремисия.....	43	Г. Антибактериални агенти	52
VII. Определение за прогресираща болест	43	1. При <i>Gram</i> -позитивни патогени	52
VIII. Оценка с PET/CT	43	2. Широкоспектърни агенти и агенти за комбинирано лечение.....	52
IX. Липса на оценка.....	44	3. Антифунгиални агенти.....	53
ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ.....	44	4. Антивирусни агенти	53
ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ	44		
ПРИЛОЖЕНИЯ	49		
А. Химиотерапевтични режими и риск за фебрилна неутропения.....	49		

ВЪВЕДЕНИЕ

Подходът при злокачествени солидни тумори е комплексен. Прилага се хирургично, лъчево и лекарствено лечение. Индивидуалната последователност на тези подходи се определя от онкологична комисия, в състава на която влизат лекари с различни специалности. Системното лекарствено лечение е утвърден приём, наред с другите два основни метода (хирургия, лъчелечение). Около 60-70% от болните развиват локални рецидиви или далечни метастази, независимо от радикалното лечение на първичния тумор. Конкретният лекарствен режим задължително се обсъжда и приема на онкологична комисия по химиотерапия и се протоколира според нормативите на медицинския стандарт на специалността „Медицинска онкология“.

Карциномът се приема за системна болест, която ултимативно поставя необходимостта от системно лекарствено лечение. На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение (медицинска онкология) търпи най-бързо развитие. Възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични средства, водещи до подобряване на терапевтичните резултати. С това расте отговорността на медицинските онколози (химиотерапевти) за избор на лечение с най-висока ефективност и с по-малка токсичност.

Лекарственото лечение (по традиция наричано химиотерапия) се назначава, прилага и проследява само от медицински онколози (химиотерапевти), работещи в специализирани структури (клиними или отделения по медицинска онкология) и познаващи много добре фармакологичните характеристики на противотуморните лекарства и техния токсикологичен профил.

Лекарственото лечение намира приложение в различни етапи на болестта: (1) адювантно – след радикално локално лечение на първичен злокачествен тумор; води до нарастване на броя на излекуваните болни и до удължаване на преживяемостта без прогресия на болестта; (2) неoadювантно – преди локално радикално лечение на първичен злокачествен тумор; позволява извършване на органосъхраняващи операции при карцином на гърда и ларинкс; превръща локалноавансиралите неоперабилни тумори в операбилни и дава възможност за пълно излекуване (карцином на гърда, пикочен мехур, простата и др.); (3) палиативно – при метастазирала болест; при тумори, високо чувствителни към цитостатично лечение, води до излекуване на голяма част от болните (90% при трофобластна болест, 75% при тестикуларни тумори, над 20% при овариален карцином). Лекарствено лечение не се прилага при силно увредено общо състояние (пърформанс статус – PS) и нарушена функция на паренхимни органи (костен мозък, черен дроб, бъбреци).

Настоящите медицински стандарти са задължителни за всички специалисти по медицинска онкология, прилагащи системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори. Въз основа на собствен клиничен опит и в интерес на пациента медицинските онколози могат да модифицират отделни схеми или дозови режими, постъпвайки индивидуализирано и балансирано в дадени специфични ситуации и/или при научни цели. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на класичес-

ките познания на медицинските онколози, въпреки че кратките характеристики на по-старите лекарствени продукти не винаги запазват пълния обем на терапевтичната им активност. Повечето съвременни противотуморни комбинации или монотерапии се прилагат въз основа на клинични изпитвания, показали достоверност. Използването на настоящите стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички карциномно болни в България, независимо в кое специализирано онкологично лечебно заведение се лекуват.

Настоящите медицински стандарти са изготвени по Седма редакция на TNM стадиращата система на Международния съюз против рака (UICC).

Проследяването на онкологично болни, завършили комплексно лечение, се извършва от специалисти в онкологичната мрежа на Република България според локализацията и стадия на болестта. В настоящите стандарти проследяването на основните видове злокачествени тумори (основна съставка на диспансерно наблюдение) е представено в табличен вид, посочващ вид и време на контролни изследвания. Допълнително се посочват общоприетите критерии за оценка на лечебния ефект при солидни тумори (*Response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST).

В стандартите се предствяват алгоритми за контрол на онкологична болка. Разделът включва онкологично болни със солидни тумори и малигнени хемопатии и е приет от Българско онкологично дружество (БОД) съвместно с Българско научно дружеството по клинична и трансфузионна хематология.

За първи път настоящите стандарти включват алгоритми за поведение при остри алергични и инфузионни реакции, и при екстравазация на противотуморни лекарства.

Българското онкологично дружество съставя лекарствена комисия, пряко ангажирана с ежегодно актуализиране и публикуване на стандарта. Работата ѝ се основава на указания на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) и Американското общество по клинична онкология (ASCO).

Световните стандарти за лечение на злокачествени тумори се актуализират периодично след международни рангомизирани клинични изпитвания и специализирани форуми. Разликите в отделните страни са в зависимост от икономическото им състояние и бюджета на здравноосигурителните системи. В България стандартите се актуализират не по-малко от два пъти годишно. Това се осъществява на национални форуми по инициатива на БОД. Приемането им се извършва на годишна конференция на Дружеството, която е основен форум по медицинска онкология в страната. През останалото време и при необходимост работи Лекарствена комисия към БОД, която формулира становища пред националните институции или подготвя промени за актуализация според данни от международни организации и форуми. Свикването на авторския колектив става по инициатива на председателя на БОД.

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Химиотерапия се прилага при глиобластом от степен IV по Световна здравна организация (WHO). Кръвноликворната бариера ограничава проникването на лекарства в мозъчната тъкан, поради което се прилагат лекарствени продукти с малка молекула.

I. Химиотерапия при глиобластом

1. Провежда се съчетано химиолъчелечение с *temozolomide* – 75 mg/m² P.O. 6 седмици. След почивка от 4 седмици лечението продължава с *temozolomide* – 150 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, за първи цикъл, а последващите от 2-ри до 6-и курс – 200 mg/m² през 4 седмици, т.е. провеждат се общо 6 цикъла.
2. При рецидив на болестта, непровеждана преди това терапия с *temozolomide* и само след реоперация лечението продължава с *temozolomide*.
3. При включване на *temozolomide* след приключено самостоятелно лъчелечение се провеждат 6 цикъла.
4. Рецидивирал глиобластом – *lomustine*, *carmustine*

II. Химиотерапия при авансирал или рецидивирал анапластичен астроцитом

1. *temozolomide* – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, до прогресия.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Липсва ефективно лекарствено лечение.

КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

I. Назофарингеални карциноми

I.A. Неоагювантна химиотерапия

В стадий III и IVA, B се провежда съчетано химиолъчелечение.

1. *Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечение).
2. Монотерапия с *cisplatin* или *fluorouracil*
Cisplatin – 40 mg/m² I.V., ген 1, на всяка седмица от лъчелечението;
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечението).
3. *Cisplatin + Fluorouracil + Docetaxel* (при плоскоклетъчен карцином)
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 4 седмици.
Схемата се прилага без съчетание с лъчелечение.

I.B. Агювантна химиотерапия

Прилага се: (i) след радикално оперативно лечение и (ii) след проведено дефинитивно лъчелечение при болни в стадий III.

1. *Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ген 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

2. *Paclitaxel + Cisplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1

Повторение през 3 седмици.

I.C. Рецидивирала или метастатична болест

Химиотерапия се провежда при болни с добър PS, като водещи са платина-базиран режим. Други активни лекарства са: *gemcitabine*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *capecitabine*, *irinotecan*, *vinorelbine*, *ifosfamide*, *epirubicin*, *oxaliplatin*, *metothrexate*, които се прилагат самостоятелно или в комбинация.

II. Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия

Лечението се провежда от мултидисциплинарен екип. Пациентът трябва да бъде с коригиран нутритивен статус, поддържан по време на цялото лечение. Преди лечение се извършва и дентална рехабилитация. Лечебният резултат зависи от локализацията на първичния тумор и разпространението на болестта.

II.A. Неоагювантна химиотерапия

Прилага се при локално авансирал карцином на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс с цел органосъхраняваща операция. Методът не е стандарт и трябва да се съобрази с анатомичното разположение, общо състояние (PS) и индивидуално прецизиране поради висока токсичност.

1. *Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 4 седмици.
2. *Cisplatin + Fluorouracil + Docetaxel*
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 4 седмици.
3. *Paclitaxel + Cisplatin + Fluorouracil*
Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 3 седмици.

II.B. Агювантна химиотерапия

Прилага се: (i) след радикално оперативно лечение и невъзможност за последващо лъчелечение и (ii) след проведено дефинитивно лъчелечение при болни в стадий III. Използват се режими от т. I.A.

II.C. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

Прилага се при локалноавансирал карцином и добро общо състояние (PS).

1. *Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ген 1

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечението).

2. *Cisplatin* – 50 mg/m² I.V., ден 1, на всяка седмица от лъчелечението.
3. *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V., последвана от 250 mg/m² I.V. седмично плюс лъчелечение.

II.D. I линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 4 седмици.
2. *Methotrexate* – 40 mg/m² I.M., веднъж седмично до прогресия.
3. *Epirubicin* + *Bleomycin* + *Cyclophosphamide* (при лимфоепителиом)
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Bleomycin – 30 mg обща доза I.V., дни 1, 8 и 15
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.
4. *Cetuximab* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-4
Cetuximab – 400 mg/m² I.V., последвана от 250 mg/m² I.V. седмично
Повторение през 3 седмици.
5. *Cisplatin* + *Docetaxel*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.

МЕДУЛАРЕН/АНАПЛАСТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

При локално авансирала и/или метастазирала болест след стриктна преценка може да се направи опит за лечение с: *paclitaxel*, *cisplatin*, *epirubicin*, *vandetanib*, *dacarbazine*.

Няма стандартен режим, тъй като локализацията е крайно резистентна на химиотерапия и методът се прилага при селектирани пациенти.

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Системното лекарствено лечение включва химиотерапия и/или ендокринна терапия при болни с хормон-позитивни тумори (ER+ и/или PgR+) и прицелно (таргетно) лечение при индицирани болни с уточнени биомаркери. Лекарственото лечение се прилага като адювантно при радикално оперирани болни с ранен карцином. Адювантна терапия се провежда според критериите и консенсуса, приет в Сент Гален, 2013 г. Неоадювантна химиотерапия се прилага:

- (i) преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща операция;
- (ii) при локалноавансирала тумори (стадий IIIA) с цел своевременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за полесно оперативно лечение;
- (iii) при неоперабилни локалноавансирала тумори (стадии IIIB, C), включително при инфламаторен карцином, с

цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция. Системното лекарствено лечение е главен терапевтичен метод при метастатична болест, води до клинични ремисии в 60-75%, значително намалява симптомите, свързани с болестта, и подобрява качеството на живот.

I. Неоадювантна системна терапия

Започва задължително след морфологично верифициране (core biopsy) на тумора, след изследване на хормонален статус и HER2 и пълно клинично стадирание. Използват се режими, като при адювантна химиотерапия.

1. FEC
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици, общо 4-6 цикъла.
При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4-6 цикъла).
2. EC-T
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни; провеждат се 4 цикъла, последвани от *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ден 1, 4 цикъла или *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V., седмично, 12 седмици.
3. При противопоказания за химиотерапия и хормон-рецептор-позитивни тумори се провежда терапия с *tamoxifen* или ароматазни инхибитори – 4-6 месеца.
4. При HER2-позитивни тумори към провежданата химиотерапия може да се добави *trastuzumab*. Тази комбинация не се извършва с антрациклини, освен в клинични изпитвания.
5. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неоадювантна химиотерапия) се преминава към оперативно лечение, независимо от броя на проведените до момента цикли.
6. При стационариране на първичния тумор се преминава към оперативно лечение след 4 цикъла неоадювантна химиотерапия. Преди оперативното лечение и наличен обективен отговор се провеждат до 6 цикъла неоадювантна химиотерапия.
7. При стадий IIIC се прилага оперативно лечение само при пълна ремисия на супраклавикуларни лимфни възли. В противен случай се провежда дефинитивно лъчелечение.
8. След неоадювантна химиотерапия и радикално локално лечение терапията продължава с 4 цикъла адювантна химиотерапия по лекарствени режими, избрани според прогностични и предиктивни фактори. При хормон-рецептор-позитивни тумори или несигурни естрогенни рецептори след адювантната химиотерапия се провежда ендокринна терапия.

II. Адювантна системна терапия

Лечението се препоръчва, ако се очаква относително намаление на определения риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на свързани с лечението странични ефекти. Изборът на метод за системно лекарствено лечение (химиотерапия и/или ендокринна терапия, и/или прицелно лечение) се основава на наличие на ре-

гица прогностични фактори: големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни (ER), прогестеронови (PgR) и HER2-рецептори, пролиферативен индекс Ki-67 – под или над 14%, възраст, общо състояние (PS), придружаващи болести. Тумори, които не експресират ER/PgR, се приемат за ендокринно нечувствителни; при тях средство на избор остава химиотерапия и не трябва да получават ендокринно лечение. Като допълнение към химио- и ендокринна терапия при свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с *trastusumab*.

Според риска за прогресия на болестта пациентите с операбилен карцином се разделят на три категории.

Според биологичните подтипове на карцинома (луминален А, луминален В, нелуминален, базалоиден и гр.) системната адювантна терапия се дефинира в шест категории (Табл. 1).

Нисък риск	Негативни лимфни възли и всички от следните признаци: <ul style="list-style-type: none"> • Тумор ≤ 2 cm • G1 • Липса на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) • Липса на свръхекспресия на HER2 • Наличие на ER и/или PgR експресия • Възраст ≥ 35 години
Среден риск	Негативни лимфни възли и поне един от следните признаци: <ul style="list-style-type: none"> • Тумор > 2 cm • G2-3 • Наличие на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) • Наличие на свръхекспресия на HER2 • Липса на ER и/или PgR експресия • Възраст < 35 години
Висок риск	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 позитивни лимфни възли с липса на ER и/или PgR експресия, или с наличие на свръхекспресия на HER2 • ≥ 4 позитивни лимфни възли

II.A. Ендокринна адювантна терапия

1. Тумори с ≥1% експресия на ER или PgR и такива с несигурен хормонален статус се приемат за ендокринно чувствителни и подлежат на ендокринна терапия в обема на комплексно лечение.
2. При пременопаузални пациенти стандартно лечение е *tamoxifen* – 20 mg дневно P.O. за 5-10 години или в комбинация с овариална аблация. Овариалната аблация се постига оперативно или чрез LHRH-агонист. LHRH-агонистът трябва да се прилага поне две години, въпреки че оптималната продължителност на това лечение не е категорично уточнена. При пременопаузални пациенти не се прилага комбиниране на LHRH-агонист и ароматазен инхибитор, както и самостоятелен ароматазен инхибитор. *Tamoxifen* не трябва да се прилага едновременно с химиотерапия, докато най-доброто съчетание на LHRH-агонист (едновременно или последващо химиотерапия) е неуточнено.

3. При постменопаузални пациенти за първи избор се предпочита ароматазен инхибитор в продължение на пет години. За пациенти, лекувани две-три години с *tamoxifen*, се препоръчва превключване на ароматазен инхибитор. При постменопаузални пациенти с нисък риск адювантното лечение с *tamoxifen* за пет години е добра възможност. При пациенти, завършили петгодишно лечение с *tamoxifen*, се препоръчва добавяне на ароматазен инхибитор за нови две-пет години, специално при случаи с позитивен ногален статус. Оптималната продължителност на адювантната ендокринна терапия е между пет и десет години.

II.B. Терапия с бифосфонати

Пациенти, лекуващи се с ароматазни инхибитори, трябва да получават достатъчно количество витамин D и калций. Препоръчва се изследване за костна плътност – DXA (dual X-ray абсорциометрия) и при остеопороза се препоръчва своевременно лечение. Бифосфонатите предпазват скелета от костна загуба при пациенти с ятрогенна преждевременна менопауза и при постменопаузални пациенти на лечение с ароматазни инхибитори.

II.C. Биологична терапия при костна загуба

Пациенти с ранен карцином на гърда, провеждащи адювантна ендокринна терапия, се считат за постменопаузални и с повишен риск от костни фрактури, особено получаващите ароматазни инхибитори. След селекция и преценка от лекуващия медицински онколог тези случаи подлежат на лечение за загуба на костна маса с *denosumab* – 60 mg S.C. веднъж на 6 месеца, както жени с постменопаузална остеопороза без карцином на гърда. Оценка на костната плътност се провежда с DXA (dual X-ray абсорциометрия) преди започване на ендокринна терапия и се проследява в хода на лечението. При избор на лечение с *denosumab* се вземат предвид както костната минерална плътност (стойности на T-score), така и рисковите фактори от страна на пациента.

II.D. Адювантна химиотерапия

1. При среден риск с негативен ногален статус:
 - (i) EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 3 седмици (6 цикъла).
 - (ii) FEC
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 3 седмици (6 цикъла).
 - (iii) CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 4 седмици (6 цикъла).
2. При висок риск и свръхекспресия на HER2, независимо от ногален статус:

Таблица 1. Биологични подтипове, дефиниция и терапия.

Подтипове	Клиникопатологична дефиниция	Терапия	Бележки за терапията
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER2-негативен, нисък Ki-67 (< 14%)	Само ендокринна терапия	Някои изискват цитостатици (висок нодален статус или др. критерии за риск)
Луминален В (HER2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, висок Ki-67	Ендокринна ± цитостатична терапия	Включване и вид на цитостатици според ниво на хормонална експресия и риск
Луминален В (HER2-позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER2-позитивен	Цитостатична + анти-HER2 + ендокринна терапия	Липсват данни, подкрепящи отказ от цитостатици
HER2 позитивен (нелуминален)	HER2-позитивен, липса на ER и PgR	Цитостатична + анти-HER2 терапия	При много нисък риск (pT1a и негативен нодален статус) може да се проследява без системна терапия
Базалоиден, тройно негативен (дуктален)	Липса на ER и PgR, HER2-негативен	Цитостатична терапия	
Специални хистологични подтипове А. Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен) Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоид-кистичен и метастатичен)		Ендокринна терапия Цитостатична терапия	Медуларният и аденоид-кистичният карцином могат без цитостатици, ако са с негативен нодален статус

(i) EC-T

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици (3-4 цикъла), последвани от:

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. през 3 седмици (3 или 4 цикъла) или 80 mg/m² седмично (12 последователни седмици), или *Docetaxel* – 100 mg/m² през 3 седмици (3 или 4 цикъла).

(ii) TEC

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици (6 цикъла).

(iii) При противопоказания за прилагане на антрациклини се провеждат 6 цикъла монотерапия с *Docetaxel* – 100 mg/m².

(iv) *Docetaxel* + *Capecitabine*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., дневно

Capecitabine – 2000-2500 mg/m² дневно P.O., дни 1-14.

3. При пациенти със свръхекспресия на HER2 се провежда лечение с *trastuzumab*. Не се прилага при тумори по-малки от 1 cm и негативен нодален статус, с високо положителни хормонални рецептори (висок отговор), с фракция на изтласкване на лява камера под 50% и със значителна сърдечностъдова коморбидност. Прилагане на *trastuzumab* заедно с ендокринна адювантна терапия без химиотерапия не е подкрепено с

доказателства от клинични изпитвания. Лечението започва:

(i) след приключване на химиотерапия – *trastuzumab* за една година в натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през 3 седмици;

(ii) заедно с таксани – натоварваща доза 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg седмично до завършване на химиотерапията, след което се прилага триседмична схема за една година.

4. При болни без ефект от неоадювантна химиотерапия с антрациклини:

(i) *Paclitaxel* – 175 mg/m² през 3 седмици (6 цикъла) или 80 mg/m² седмично (18 последователни седмици), или

(ii) *Docetaxel* – 100 mg/m² през 3 седмици (6 цикъла).

5. При болни с тройно негативен карцином няма установен стандартен режим на лечение.

Желателно е използване на схемите, препоръчани от Сент Гален 2013 г.

6. При всички терапевтични режими, съдържащи *trastuzumab*, той може да се прилага, както венозно веднъж на 21 дни или седмично, така и подкожно 600 mg еднократно през 21 дни.

III. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

Изборът се основава на следните фактори: (виж табл. 2)

При хормон-рецептор-позитивни тумори, липса на висцерални ме-

мстасзи, непосредствено застрашаващи живота, постменопаузални болни, пременопаузални болни само с костни метастаси и преживяемост без прогресия (ПБП) над две години след операцията лечението започва с ендокринна терапия.

Таблица 2.

Фактори, свързани с болестта	Фактори, свързани с пациента
Преживяемост без прогресия (ПБП)	Предпочитания на пациента
Предишно лечение и отговори от него	Биологична възраст
Биологични фактори (ER, PgR, HER2)	Менопаузален статус
Брой и място на метастаси	Коморбидност и PS
Нужда от бърз контрол на болестта/симптомите	Социалноикономически и психологични фактори
	Достъпно лечение в страната

III.A. I линия ендокринна терапия

1. При болни, непровеждали агювантна хормонотерапия с *tamoxifen* – ендокринна терапия с *tamoxifen*; при противопоказания за *tamoxifen* – ароматазен инхибитор.
2. При болни с прогресия на болестта след агювантна ендокринна терапия с *tamoxifen* – ароматазен инхибитор или *fulvestrant*; ако прогресията е след ПБП над 12 месеца, лечението може да продължи с *tamoxifen*.
3. При пременопаузални болни, не получаващи агювантен *tamoxifen*, или при прекратяване на терапия с *tamoxifen* за повече от 12 месеца се препоръчва *tamoxifen* заедно с овариална аблация (LHRH-агонист или оперативна).

III.B. II линия ендокринна терапия

1. След I линия с *tamoxifen* – ароматазни инхибитори или *fulvestrant*.
2. След I линия с нестероидни ароматазни инхибитори – *exemestane* или *tamoxifen*.
3. При постменопаузални пациенти след I линия с нестероидни ароматазни инхибитори – *everolimus* (10 mg P.O. дневно) + *exemestane*.
4. След I линия с ароматазни инхибитори – гестагени (*medroxyprogesterone acetate*, *megestrol acetate*).
5. При прогресия на болестта след II линия ендокринна терапия се прилагат андрогени или други от използваните лекарствени продукти, без да има стандарт на база на клинични изпитвания. При установяване на хормонална резистентност се обсъждат възможности за приложение на химиотерапия или участие в клинично изпитване. Едновременно прилагане на химио- и ендокринна

терапия не се препоръчва. При копозитивни пациенти (хормон-рецептор-позитивни и HER2-свърхекспресия) към ендокринната терапията може да се добави анти-HER2 лечение:

- (i) *Trastuzumab* + *Anastrozole* – при постменопаузални пациенти;
- (ii) *Lapatinib* – 1500 mg дневно + *Letrozol* – при постменопаузални.

III.C. I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, не получаващи агювантни антрациклини

1. EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
2. FEC
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
3. *Liposomal Doxorubicin* + *Cyclophosphamide*
Liposomal Doxorubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици
4. ET
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
5. *Epirubicin* + *Paclitaxel*
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
6. NAV + FU + FA
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-5
Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 3 седмици.
7. CMF
Cyclophosphamide – 100 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 4 седмици (6 цикъла).
8. CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици (6 цикъла).

III.D. I линия химиотерапия при пациенти, получаващи агювантни антрациклини

1. *Cisplatin* + *Docetaxel*
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-3

Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-3

Повторение през 4 седмици.

3. *Paclitaxel* + *Carboplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Carboplatin AUC 46¹ I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

4. *Paclitaxel* + *Cisplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

5. *Docetaxel* + *Cyclophosphamide*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

6. *Paclitaxel* + *Gemcitabine*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Повторение през 3 седмици.

7. *Docetaxel* + *Capecitabine*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Capecitabine – 2000 до 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14

Повторение през 3 седмици.

8. NAV + FU + FA + CDDP

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-5

Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1-5

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

9. *Vinorelbine* + *Capecitabine*

Vinorelbine – 20 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Capecitabine – 1600 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14

Повторение през 3 седмици.

10. *Paclitaxel* + *Bevacizumab*²

Paclitaxel – 90 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15

Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg I.V. през 3 седмици)

Повторение през 4 седмици.

11. Монотерапия:

(i) *Docetaxel* – 100 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

(ii) *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V. седмично.

III.E. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

1. *Capecitabine* ± *Bevacizumab*²

Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14

± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

2. *Vinorelbine* – 30 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 (повторение през 4 седмици) или дни 1 и 8 (повторение през 3 седмици).

¹ Изчислява се по формула на Calvert: *Carboplatin* (mg) = AUC x [креатининов клирънс (ml/min) + 25].

² Препоръчва се приложението на *bevacizumab* да продължи до прогресия или неприемлива токсичност.

III.F. Метрономна химиотерапия

Cyclophosphamide – 50 mg обща доза P.O. ежедневно – самостоятелно или при избрани болни в комбинация с *methotrexat* – 5 mg P.O., дни 1 и 2 от всяка седмица, до неприемлива токсичност или прогресия. Могат да се използват всички други режими, които не са прилагани при съответен пациент.

III.G. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

Първа линия при HER2 положителни, метастазирани или локално рецидивирани пациенти, не получавали предшестваща анти HER2 терапия за своето метастазирало заболяване.

1. *Trastuzumab* – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

2. *Pertuzumab* - натоварваща доза 840 mg, след което 420 mg I.V. поддържаща доза през 3 седмици в комбинация с *trastuzumab* 8 mg/kg натоварваща доза, последван от 6 mg/kg през 3 седмици в комбинация с *Docetaxel* - 75-100 mg/m² през 3 седмици.

3. *Paclitaxel* + *Trastuzumab*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., през 3 седмици (6-8 цикъла)

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

4. *Docetaxel* + *Trastuzumab*

Docetaxel – 75 mg/kg I.V., през 3 седмици (6-8 цикъла)

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

5. *Vinorelbine* + *Trastuzumab*

Vinorelbine – 30 mg/m² I.V. дни 1, 8 и 15 (повторение през 4 седмици) или дни 1 и 8 (повторение през 3 седмици).

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

6. *Capecitabine* + *Trastuzumab*

Capecitabine – 2500 mg/m² дневно P.O., дни 1-14 (повторение през 3 седмици)

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

7. След приключване на химиотерапията продължава монотерапия с *trastuzumab* – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg.

8. При жени в менопауза с хормоно-зависимо метастатично заболяване, които за момента не са показани за химиотерапия - *lapatinib* – 1500 mg P.O. дневно плюс *ароматазен инхибитор*.

Бележка към т.8: Пациентите в изпитването, попадено при регистрация, не са били лекувани преди това с *trastuzumab* или *ароматазен инхибитор*. Липсват данни за ефикасността на тази комбинация в сравнение с комбинацията *trastuzumab* с *ароматазен инхибитор* при тази популация пациенти.

Бележка: при метастатична болест *trastuzumab* може да се прилага и в триседмичен цикъл. При прогресия на фона на *trastuzumab* се променя само съпътстващата химиотерапия.

9. При прогресия в хода на лечение с *trastuzumab*, включително антрациклини и таксани:

(i) *Capecitabine + Lapatinib*

Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14 (повторение през 3 седмици)

Lapatinib – 1250 mg P.O. дневно.

(ii) При постменопаузални пациенти – *lapatinib* – 1500 mg P.O. дневно плюс *letrozole*.

10. Когато не се прилага *trastuzumab*, се използват всички режими за метастатична болест без CMF.

След прогресия на *trastuzumab* базирани режими може да се проведе лечение с:

1. *Trastuzumab* в обичайни дози + *lapatinib* 1000 mg дневно при пациенти с негативно за хормонални рецептори метастатично заболяване след предшестваща терапия/терапии *trastuzumab* в комбинация с химиотерапия.

III.H. Химиотерапия при тройно негативен карцином

При تلاشък на болестта след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия като стандартно лечение се прилага таксан-базирана I линия химиотерапия. След адювантна терапия без антрациклин могат да се приложат всички режими, вкл. платина-базирана, тъй като липсва стандарт при този вид тумори.

IV. Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)

Лечението започва с химиотерапия по режими, включени в т. III. При непълна ремисия се провежда лъчелечение, последвано от още 4-6 цикъла със същия режим. При пълна клинична ремисия се провежда дефинитивно лъчелечение, а при отделни случаи – оперативно лечение с последващо лъчелечение. При хормон-рецептор-позитивни тумори може да се прилага ендокринна терапия. При жени в пременопауза се прилага оперативна или лекарствена овариална супресия при доказан хормон-позитивен рецепторен статус.

V. Карцином на гърда при мъже

Лечението е аналогично на карцином на гърда при жени.

МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

Химиотерапия се прилага при нерезектабилна или метастатична болест, а при тимусен карцином – следоперативно, общо 4-6 цикъла.

1. *Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin*

Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1

Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

2. *Etoposide + Ifosfamide + Cisplatin*

Etoposide – 75 mg/m² I.V., дни 1-4

Ifosfamide – 1200 mg/m² I.V., дни 1-4

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-4

Повторение през 3 седмици.

3. *Etoposide + Cisplatin*

Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3

Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ

A. Негребноклетъчен карцином

I. Неоадювантна химиотерапия (3-4 цикъла)

Обсъжда се при стадий IIIA (N2).

1. *Cisplatin + Vinorelbine*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22

Повторение през 4 седмици.

2. *Cisplatin + Pemetrexed*³

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

II. Адювантна химиотерапия (4 цикъла)

1. *Cisplatin + Vinorelbine*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (22)

Повторение през 4 седмици.

III. I линия химиотерапия (4-6 цикъла)

Прилага се при стадий IIIB и IV. Прилагането му при нерезектабилен стадий IIIA налага след терапевтичен отговор със снижение на стадия обсъждане на хирургическо лечение.

1. *Cisplatin + Gemcitabine ± Bevacizumab*⁴

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., дни 1

Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8

± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 (продължава като поддържаща терапия до прогресия)

Повторение през 3 седмици.

2. *Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab*⁴

Carboplatin AUC6 I.V., ден 1

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V., ден 1 (продължава като поддържаща терапия до прогресия)

Повторение през 3 седмици.

3. *Cisplatin + Vinorelbine*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Повторение през 3 седмици.

4. *Cisplatin + Pemetrexed*³

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1

³ Режим с *pemetrexed* е показан при карцином с хистология, различна от плоскоклетъчен подтип.

⁴ *Bevacizumab* е показан при карцином с хистология, различна от плоскоклетъчен подтип.

Повторение през 3 седмици.

5. *Erlotinib*⁵ – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
6. *Gefitinib*⁵ – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
7. *Afatinib* – 40 mg P.O. дневно, до прогресия (показан само при аденокарцином).
8. MIC
Mitomycin C – 6 mg/m² I.V., ген 1
Ifosfamide – 3000 mg/m² I.V. 3-часова инфузия, ген 1
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Mesna – 600 mg/m² I.V., ген 1, 8 часове 0, 4 и 8 от инфузцията на *ifosfamide*
Повторение през 3 седмици.
9. *Paclitaxel* + *Gemcitabine*
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ген 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.
10. *Paclitaxel* + *Vinorelbine*
Paclitaxel – 80 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Vinorelbine – 22.5 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 4 седмици.
11. Монотерапия с *vinorelbine* – 25-30 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (повторение през 4 седмици).
12. Монотерапия с *gemcitabine* – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (повторение през 3 седмици).
13. Монотерапия с *paclitaxel* – 175 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици).
При възрастни пациенти и при пациенти с PS 2 се провежда монохимиотерапия.
14. *Crizotinib* – 500 mg P.O. дневно (2 пъти по 250 mg) след предварителен имунохистохимичен или молекулярен анализ за наличие на апластичен - лимфом киназа /ALK/ транслокация /ALK+/-.

IV. Поддържаща системна терапия

Прилага се след отчитане на липса на прогресия след най-малко 4 цикъла от I линия и се продължава до прогресия. Ролята на поддържаща терапия не е категорично доказана. Решение за лечение се взема индивидуално.

1. Превключване на *erlotinib* – 150 mg P.O. дневно.
2. Продължаване или превключване на *pemetrexed*³ – 500 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици).
3. Започване на *docetaxel* непосредствено след приключване на предходна химиотерапия – 75 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици).
4. Продължаване на *bevacizumab*⁴ (виж т. III).

V. Съчетано (конкурентно) химиолечение

Прилага се при стадий IIIA (T1-2 N2 и T3 N2) и IIIB (T4 N0-1 и T1-3 N3).

1. *Cisplatin* + *Etoposide*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1, 8, 29 и 36
Etoposide – 50 mg/m² I.V., дни 1-5 и 29-33.

⁵ Прилага се след предварителен молекулярнопатологичен анализ и наличие на активиращи EGFR-мутации (екзон 19-делеция и/или екзон 21-мутация).

2. *Cisplatin* + *Vinblastine*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., дни 1 и 29
Vinblastine – 5 mg/m² I.V. седмично, 5 поредни седмици.
3. *Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ген 1
Vinorelbine – 15 mg/m² I.V., дни 1 и 8
4. *Paclitaxel* + *Carboplatin*
Paclitaxel – 40 mg/m² I.V., ген 1
Carboplatin – AUC2 I.V., ген 1
Повторение през 1 седмица (6 седмици).
Прилага се при нерезектабилен стадий III като съчетано химиолечение с 60 Gy.

VI. II линия системна терапия

1. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Pemetrexed*³ – 500 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
3. *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
4. *Gefitinib*⁵ – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
5. *Crizotinib* – 500 mg P.O. дневно (2 пъти по 250 mg) след предварителен имунохистохимичен или молекулярен анализ за наличие на анапластичен - лимфом киназа /ALK/ транслокация /ALK+/-.

VII. III линия системна терапия

1. *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
2. *Gefitinib*⁵ – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.

V. Дребноклетъчен карцином

I. I линия химиотерапия (4-6 цикъла)

I.A. Ограничен стадий (LD)

Провежда се химиотерапия и ранно (след цикъл 1-3) торакално лечение.

- Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC5-6) I.V., ген 1
Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.

I.B. Разпространен стадий (ED)

1. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² (*Carboplatin* AUC6) I.V., ген 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.
2. IP
Irinotecan – 65-80 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 30-40 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.
3. CEV
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1

Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.

II. II линия химиотерапия

II.A. При прогресия до 3 месеца след края на I линия

1. CEV (ако I линия е EP)
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Ifosfamide* – 5000 mg/m² в 24-часова инфузия, ген 1
Повторение през 3 седмици.

II.B. При прогресия от 3 до 6 месеца след края на I линия

1. Монотерапия с *topotecan* – 1.5 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 3 седмици
2. Монотерапия с *topotecan* – 2.3 mg/m² P.O., дни 1-5
Повторение през 3 седмици

II.C. При прогресия след повече от 6 месеца от края на I линия

Прилага се режим от I линия.

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

При наличие на симптоматичен плеврален излив се препоръчва талк-плеврореза, преди химиотерапия.

1. *Cisplatin* + *Pemetrexed*
Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Cyclophosphamide* + *Epirubicin* + *Cisplatin*
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
3. Като монотерапия могат да бъдат прилагани платинови аналози, *doxorubicin* и някои антимиетаболити (*methotrexat*, *raltitrexed*, *pemetrexed*).
4. Като II линия могат да бъдат прилагани *vinorelbine* и *gemcitabine*.

КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

I. Неоагювантано химиолъчелечение

Прилага се при хистология за аденокарцином на дистален хранопровод или на гастроэзофагиално свързване (T1N1 или T2-4N0-1) и се съчетава с лъчелечение 45 Gy. Необходимо условие е добър PS.

Cisplatin + *Fluorouracil*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1, 15 и 29

Leucovorin – 500 mg/m² I.V. в 2-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36

Fluorouracil – 2000 mg/m² I.V. в 24-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36.

II. Агювантна химиотерапия

Прилага се при хистология за аденокарцином и pN+. При плоскоклетъчен карцином няма доказан ефект. Лечението се обсъжда при селектирани болни.

1. *Cisplatin* + *Paclitaxel*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици (3 цикъла).
2. *Cisplatin* + *Irinotecan*
Cisplatin – 30 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Irinotecan – 85 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици (3 цикъла).

III. Химиотерапия при метастатична болест

Прилага при селектирани пациенти с PS 0-1 и без коморбидност.

Cisplatin + *Fluorouracil*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. с инфузионен режим, дни 1-4

Повторение през 4 седмици.

КАРЦИНОМ НА СТОМАХ

I. Периоперативна химиотерапия

Прилага се при c/pT2N+ и c/pT3-4N_{всрско}. Включва неоагювантана химиотерапия (3-4 цикъла), последвана от хирургично лечение и агювантна химиотерапия (3-4 цикъла).

1. ECF
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 200 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 3 седмици (3 цикъла).
2. DCF
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 3 седмици (4 цикъла).

II. Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест

При метастатична болест химиотерапия се прилага при болни в добро общо състояние (PS). Препоръчително е изследване за HER2-експресия (SISH).

1. ECF
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 4 седмици.
2. ELF
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Leucovorin – 30 mg/m² I.V., дни 1-3
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 4 седмици.

3. *Capecitabine + Cisplatin*
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 3 седмици.
 Бележка: Ако към режима се прибави *epirubicin*, препоръчвана доза на *capecitabine* е 1250 mg/m² P.O. дневно.
4. *Oxaliplatin + Epirubicin + Fluorouracil*
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 4 седмици.
5. EOX
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Capecitabine – 1250 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 Повторение през 3 седмици.
6. DCF
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 65 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 3 седмици.
7. *Tegafur/gimeracil/oteracil + cisplatin*
Cisplatin – 75 mg/m², 1 ден
Teysupo – 2 x 25 mg/m² P.O. дневно (или средно 80 mg дневно), дни 1-21
 Повторение през 4 седмици (общо до 6 цикъла).
8. FCT (при свръхекспресия на HER2)
Fluorouracil – 800 mg/m² I.V., дни 1-5 (*Capecitabine* – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14)
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Trastuzumab – 8 mg/kg (първи цикъл), след това – 6 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 3 седмици (до прогресия или неприемлива токсичност).

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

Касае се за трудно за лечение заболяване, при което въпреки многото схеми и подходи, резултатите при химиотерапия са скромни и следва добре да се обясни на болния, че почти от всеки от видовете лечение влошава качеството на живот без особен успех по отношение на неговото удължаване.

I. Неoadювантна химиотерапия

Прилага се при пациенти с гранично резектабилен стадий. В една трета води до снижение на стадия и възможност за R0-резекция.
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
 Повторение през 4 седмици (4 цикъла).

II. Адювантна химиотерапия

Прилага се следоперативно при пациенти в стадий pI и pIIA, които не са провеждали неoadювантна терапия.
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
 Повторение през 4 седмици (6 цикъла).

III. Химиотерапия при нерезектабилна и метастатична болест

III.A. Химиотерапия при стадий IIB и III

1. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 цикъла), последван от една седмица почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (повторение през 4 седмици).
2. *Mayo Clinic* (6-8 цикъла)
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 3 седмици.

III.B. Химиотерапия при метастатична болест (стадий IV):

1. FOLFIRINOX
 Комбинацията е изключително непредсказуема по отношение на хемопоезата и често води до рефрактерна цитопения, включително на фона на растежни фактори. Това следва да се обсъди с болните, тъй като дори и при профилактичен растежен фактор се наблюдава смъртност от самото лечение.
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V., ден 1
5-Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
5-Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
 Повторение през 2 седмици (6 месеца).
2. *Gemcitabine + Erlotinib*
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 цикъла), последван от една седмица почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (повторение през 4 седмици).
Erlotinib – 100 mg P.O. дневно (продължава до прогресия).
3. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 цикъла), последван от една седмица почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (повторение през 4 седмици).
4. GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V., ден 2
 Повторение през 3 седмици.
5. *Mayo Clinic* (6-8 цикъла).

III.C. II линия химиотерапия

Fluorouracil + Oxaliplatin
Oxaliplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. едночасова инфузия, ден 1
 Повторение през една седмица (12 цикъла)

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

I. Системно лечение се прилага при нерезектабилна или метастатична болест с клас A и B по *Child-Pugh*.

1. *Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия.
 Приложението на конвенционална химиотерапия е относител-

но ограничено поради висока резистентност на тумора, нарушена чернодробна функция от туморния процес и сериозни придружаващи хронични чернодробни болести (хепатит и/или цироза), които коморбидности се наблюдават при повечето болни. При запазени болни без изразени сателитни заболявания системната терапия е опция на лечение.

2. Монотерапия с *epirubicin* – 75 mg/m² I.V. (повторение през 3 седмици).
3. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Epirubicin*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Epirubicin – 40 mg/m² I.V., дни 2 и 3
Повторение през 3 седмици.
4. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Vincristine*
Cisplatin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. болус, ден 2
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 3 седмици.
5. След неоагювантна терапия, довела до операбилност на първичния тумор, следоперативно се прилагат още 4 цикъла химиотерапия по същия режим.
Интраартериална химиотерапия не се препоръчва.
- II. Трансартериална хемоемболизация.
 1. Извършва се най-често с антрациклини или *mitomycin-C*.
 2. Трансартериална емболизация.
Редуцира кръвоснабдяването на туморната формация с много добър контрол върху болестта.

БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ

Включва карцином на екстрахепатални жлъчни пътища, жлъчен мехур и холангиокарцином.

1. GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.
2. GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. ден 2
Повторение през 3 седмици.
3. Монотерапия с *gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15.
4. Монотерапия с флуоропиримидини.

КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК

I. Бъбречноклетъчен карцином

Най-чест хистологичен подтип е светлоклетъчният карцином. При нерезектабилна, метастатична или рецидивирала болест се прилагат различни режими на лекарствено лечение.

I.A. I линия

1. *Interferon-alpha* – 3 x 9 mU S.C. седмично.

2. *Interferon-alpha* + *Bevacizumab*⁶ (при болни с нисък и среден риск по MSKCC)
Interferon-alpha – 3 x 9 mU S.C. седмично
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. на 14 дни.
3. *Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (при болни с нисък и среден риск по MSKCC).
4. *Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия; избира се при възраст над 65 години, коморбидност (сърдечни болести и щитовидна патология), мозъчни метастази, захарен диабет и хистологичен подтип, различен от светлоклетъчен.
5. *Sunitinib* – 50 mg P.O. дневно – 28 дни и 14 дни почивка, до прогресия (при болни с нисък и среден риск по MSKCC).
6. *Temsirolimus* – 25 mg I.V. седмично, до прогресия (при пациенти с висок риск по MSKCC).
7. *Epirubicin* + *Gemcitabine* (при несветлоклетъчна хистология със саркоматоидна съставка)
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 2 седмици (до прогресия) (с подкрепа от granulocytin колониестимулиращ фактор).
8. *Medroxyprogesterone Acetate* – 500 mg P.O. през ден; при пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.

I.B. II линия

Назначава се след прогресия от I линия.

1. *Sunitinib* – 50 mg P.O. дневно – 28 дни и 14 дни почивка, до прогресия (след прогресия на предшестващо лечение с цитокини).
2. *Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (след прогресия на предшестващо лечение с цитокини).
3. *Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (след прогресия на предшестващо лечение с цитокини).
4. *Axitinib* – 10 mg P.O. дневно, след прогресия на предшестващо лечение с TKI. При добра поносимост дозата може да се увеличи до 20 mg P.O. дневно.
5. *Everolimus* – 10 mg P.O. дневно, до прогресия (след прогресия на предшестващо лечение с тирозин-киназни инхибитори).

II. Преходноклетъчен карцином

Прилагат се цитостатични режими като при карцином на пикочен мехур.

КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

I. Неоагювантно химиолъчелечение при карцином на право черво

Прилага се при локално авансирал карцином (cT3-4 или cN1-2) и се съчетава с лъчелечение.

1. *Fluorouracil* + *Leucovorin*
Fluorouracil – 350 mg/m² I.V., дни 1-5, седмици 1 и 5
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5, седмици 1 и 5

⁶ Препоръчва се приложението на *bevacizumab* да продължи до прогресия или неприемлива токсичност.

2. *Saracitabine* – 1600 mg/m² P.O. дневно, дни 1-33 (без почивните дни).

II. Адювантна химиотерапия при карцином на дебело и право черво

При карцином на дебело черво се прилага в стадий III и в някои случаи на стадий II: T4, нискодиференциран тумор (G3), ниска степен на микросателитна нестабилност (MSI), илеус, перфорация, изследвани по-малко от 12 лимфни възли, съдова и периневрална инвазия, високи нива на СЕА. При карцином на право черво се прилага в стадий II и III.

1. *Mayo Clinic* (6 цикъла)
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V. болус, дни 1-5
Повторение през 4 седмици.
2. *De Gramont* (12 цикъла)
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
Повторение през 2 седмици.
3. FOLFOX4 (12 цикъла) (без ректум)
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
Повторение през 2 седмици.
4. *Xelox* (без ректум)
Saracitabine – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14
Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V. болус,
през три седмици
5. *Saracitabine* – 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Повторение през 3 седмици (8 цикъла).

III. I линия химиотерапия (при метастатична болест)

1. *De Gramont* (виж т. II)
2. *Mayo Clinic* (виж т. II)
3. *Mitomycin* + *Fluorouracil*
Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 1 (през 42 дни)
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5 (през 3 седмици).
4. FOLFOX4 ± *Bevacizumab*⁷
FOLFOX4 (виж т. II)
± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 2 седмици.
5. FOLFOX4 + *Cetuximab*⁸
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
Повторение през 2 седмици
+ *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично
6. FOLFOX6

⁷ Приложение на *bevacizumab* се препоръчва и след първа прогресия на комбинацията му с химиотерапевтичен режим от I линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от II линия; монотерапия с *bevacizumab* не се препоръчва.

Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
Повторение през 2 седмици.

7. FOLFOX7
Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
Повторение през 2-3 седмици.
8. FOLFIRI ± *Bevacizumab*⁷
Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 2 седмици.
9. FOLFIRI + *Cetuximab*⁹
Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
+ *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично
10. IFL ± *Bevacizumab*⁷
Irinotecan – 125 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., дни 1 и 15
Повторение през 6 седмици.
11. *CapeOX* ± *Bevacizumab*⁷
Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V., ден 1
Saracitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
12. *CapIRI* ± *Bevacizumab*⁷
Irinotecan – 200-250 mg/m² I.V., ден 1 (80 mg/m² I.V., дни 1 и 8)
Saracitabine – 1500-2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
Бележка: При добавяне на *bevacizumab* към режима гозата на *irinotecan* е 200 mg/m², а на *saracitabine* – 1600 mg/m².
13. FOLFOX + *Panitumumab*⁸
FOLFOX4, 6 (виж по-горе)
Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 2 седмици.
14. *Saracitabine* – 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14 (повторение през 3 седмици).

⁸ *Cetuximab* и *Panitumumab* се прилагат след предварителен генетичен анализ и доказване на *div* тип RAS (*KRAS* и *NRAS*) статус. Мутационния статус трябва да бъде определен в опитна лаборатория чрез валидирана методика за откриване на *KRAS* (екзони 2,3 и 4) и *NRAS* (екзони 2,3 и 4).

IV. II линия химиотерапия

1. След FOLFOX – FOLFIRI ± *Bevacizumab* или XELIRI ± *Bevacizumab*.
2. След FOLFIRI – FOLFOX ± *Bevacizumab* или XELOX ± *Bevacizumab*.
3. След FOLFOX – IFL.
4. *Mitomycin* + *Fluorouracil*
Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 1 (през 42 дни)
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 3 седмици.
5. FOLFIRI + *Panitumumab*⁸
FOLFIRI (вж м. III)
Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 2 седмици.
6. *Irinotecan* + *Cetuximab*⁸
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1 (през 2 седмици)
Cetuximab – 250 mg/m² I.V. едночасова инфузия седмично, след еднократна натоварваща доза от 400 mg/m² I.V.
7. *Aflibercept* – 4 mg/kg P.O. в комбинация с FOLFIRI след охеплатин-базирана химиотерапия.
8. При болни с първично и вторично резектабилни метастази се провежда химиотерапия като при I линия.

V. III и поредна линия химиотерапия

Прилага се при подбрани болни в добро общо състояние (PS) и в зависимост от предходно лечение и биологична характеристика на тумора.

1. *Panitumumab*⁸ – 6 mg/kg I.V. (повторение през 2 седмици); провежда се след неуспех на стандартна химиотерапия с флуоропиримидин, *oxaliplatin*- и *irinotecan*-съдържащи режими.
2. *Regorafenib* – 160 mg P.O. дневно за три седмици и 1 седмица почивка.
3. Прилагат се също *capecitabine*, *mitomycin C*, *fluorouracil/leucovorin*, *oxaliplatin*, *irinotecan*.

КАРЦИНОМ НА АНУС

I. Лъчехимиолечение при локализиран карцином

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-4 и 29-32
Mitomycin – 10 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 29.

II. Химиотерапия при метастатична болест

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 4 седмици.

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Това е група от тумори с различна локализация и клинично представяне. Включва следните видове: карциноидни, панкреасни, от надбъбречна жлеза, феохромоцитом/параганглиом, ниско диференциран/гребноклетъчен, мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2, *Merkel*-клетъчен карцином и невроендокринен с неизвестен произход.

I. Химиотерапия при неметастатична болест

I.A. Карциноидни тумори

Химиотерапия се обсъжда при бронхиална и тимусна локализация. Прилага се след резекция на тимусни тумори с локорегионално разпространение и при бронхиални тумори с ниска степен на диференциация – G2 и G3.

1. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC4-5) I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.

I.B. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Химиотерапия се прилага след резекция на адренален карцином с ниска степен на диференциация – G2 и G3 или при нерезектабилен тумор.

1. *Mitotane* – 2 g P.O. дневно, увеличаване до 4-6 g P.O. дневно (минимум 3 месеца).

I.C. Феохромоцитом/параганглиом

Не се провежда химиотерапия.

I.D. Ниско диференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином

След резекция или при нерезектабилен тумор се прилага химиотерапия като за гребноклетъчен карцином на бял гроб, съчетана или не с лъчелечение.

1. *Cisplatin* + *Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC5-6) I.V., ден 1
Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.

I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

Химиотерапия се прилага след непълна резекция на хипофизен тумор с АСТН-зависим синдром на *Cushing*. Използва се *ketoconazole* – 200-450 mg P.O. дневно до 1200 mg дневно.

I.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2

При наличие на феохромоцитом след резекция се прилага лъчелечение и алфа-блокада.

II. Химиотерапия при метастатична болест

II.A. Карциноидни тумори

1. Назначава се *octreotide*, независимо от наличие или отсъствие на карциноиден синдром:
 - (i) *Octreotide* – 200 mcg S.C., 3 пъти дневно;
 - (ii) *Octreotide LAR* – 30 mg I.M. (повторение през 4 седмици).
2. При наличие на висцерални метастази (черен гроб, мезентериални лимфни възли) допълнително се обсъждат 4-6 цикъла химиотерапия:
 - (i) *Dacarbazine* – 1000 mg/m² I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици).
 - (ii) *Capecitabine*.
 - (iii) *Temozolomide*.

II.B. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

1. Монотерапия с *octreotide LAR* – 30 mg I.M. (повторение през 4 седмици). Прилага при чревни тумори.
2. *Octreotide LAR* + *Everolimus* (при невроендокринни панкреасни тумори).
Octreotide LAR – 30 mg I.M. (повторение през 4 седмици)
Everolimus – 10 mg P.O. дневно.
3. При прогресия на *octreotide LAR* и наличие на висцерални метастази се обсъждат следните избори:
(i) *Sunitinib* – 37.5 mg P.O. дневно, до прогресия.
(ii) *Everolimus* – 10 mg P.O. дневно, до прогресия.
(iii) *Octreotide LAR* + *Everolimus*
Octreotide LAR – 30 mg I.M. (повторение през 4 седмици)
Everolimus – 10 mg P.O. дневно.
4. При наличие на висцерални метастази допълнително се обсъждат 4-6 цикъла химиотерапия:
(i) *Cisplatin* + *Etoposide* ± *Epirubicin*
Etoposide – 130 mg/m² I.V., дни 1-3
Cisplatin – 45 mg/m² I.V., дни 2-3
± *Epirubicin* – 90 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
(ii) *Capecitabine*.
(iii) *Temozolomide*.

II.C. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Химиотерапия се прилага след резекция на първичен адреноален карцином и на метастази или без наличие на хирургия.

1. *Cisplatin* + *Etoposide* ± *Epirubicin*
Cisplatin – 40 mg/m² (*Carboplatin* AUC5-6) I.V., дни 2 и 9
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 5-7
± *Epirubicin* – 30 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 4 седмици.

II.D. Феохромоцитом/параганглиом

Обсъждат се 4-6 цикъла химиотерапия:

1. *Cyclophosphamide* + *Vincristine* + *Dacarbazine*
Cyclophosphamide – 750 mg/m² I.V., ден 1
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ден 1
Dacarbazine – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Повторение през 3 седмици.

II.E. Нискодиференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином

Химиотерапия се назначава според правилата при гребноклетъчен карцином на бял гроб.

II.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2

Обсъжда се химиотерапия според първичната локализация на съответния метастатичен тумор.

КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК

Химиотерапия се провежда като: (i) аглювантна при радикално оперирани болни, (ii) неоаглювантна – при локално авансирани иноперабилни болни и (iii) терапевтична – при метастатична болест.

Аглювантна химиотерапия не се провежда в стадий IA, B с вискодиференцирани тумори (G1) и хистология, различна от светлоклетъчен карцином.

I. Аглювантна химиотерапия

I.A. При стадий IA, B (умерено- до нискодиференцирани тумори – G2, 3)

1. Монотерапия с *carboplatin* – AUC6 (*cisplatin* – 100 mg/m²) I.V.
Повторение през 3 седмици (4-6 цикъла).

I.B. При стадий IC и IIA (6 цикъла)

В тази категория се включва и хистология на светлоклетъчен карцином.

1. Монотерапия с *carboplatin* – AUC6 I.V. (*cisplatin* – 100 mg/m²) I.V.
Повторение през 3 седмици.
2. *Carboplatin* (*Cisplatin*) + *Paclitaxel*
Carboplatin – AUC4-6 I.V. (*Cisplatin* – 75 mg/m² I.V.), ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
1. Повторение през 3 седмици.
2. CP
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 3 седмици.
Бележка: При болни с нарушена бъбречна функция и със сърдечно-съдова болест *cisplatin* се заменя с *carboplatin*.
3. CarboC
Carboplatin – AUC 4-6 I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.

II. I линия химиотерапия

Провежда се при стадий IIB-IV (минимум 6 цикъла).

1. *Carboplatin* (*Cisplatin*) + *Paclitaxel*
Carboplatin – AUC4-6 (*Cisplatin* – 75 mg/m²) I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² 3-часова инфузия, ден 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Carboplatin* + *Paclitaxel* + *Bevacizumab*⁹
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Bevacizumab – 7.5-15 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици (6 цикъла).
3. Монотерапия – при болни с противопоказания за прилагане на таксани:
(i) *Cisplatin* – 100 mg/m² I.V. през 3 седмици.
(ii) *Carboplatin* – AUC 6 I.V. през 3 седмици.
(iii) *Cyclophosphamide* – 100-150 mg дневно P.O. 25 дни през 4 седмици.

III. II линия химиотерапия

⁹ Лечението с *bevacizumab* продължава 15 месеца.

III.A. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *paclitaxel*

Прилага се същият режим.

III.B. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *paclitaxel*

1. *Cisplatin* + *Paclitaxel* (Виж т. II).
2. *Carboplatin* + *Gemcitabine*
Carboplatin – AUC4 I.V., ген 1
Gemcitabine – 800 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.

III.C. При прогресия на болестта над 6 месеца след лечение с платина-базиран режим

1. *Carboplatin* + *Gemcitabine* + *Bevacizumab*
Carboplatin – AUC4 I.V., ген 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици (до прогресия).
2. *Etoposide* + *Epirubicin*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
3. *Ifosfamide* + *Paclitaxel*
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 2-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 4 седмици.
4. *Etoposide* + *Ifosfamide*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Повторение през 4 седмици.

III.D. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *paclitaxel*

Прилага се *paclitaxel* – 175 mg/m² I.V. (повторение през 3 седмици).
Бележка: При болест, резистентна на платина-базирани режими и/или *paclitaxel*, могат да се включват и лекарствени продукти под форма на монотерапия, без съществена разлика в ефективността, но с разлика в токсичния профил.

III.E. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *paclitaxel*

1. *Topotecan* – 1-1.5 mg/m² I.V., дни 1-5 (повторение през 3 седмици).
2. *Ifosfamide* – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5, и *Mesna* – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide* (повторение през 4 седмици).
3. *Etoposide* – 100 mg/m² I.V., дни 1-5 (повторение през 4 седмици).
4. *Cyclophosphamide* – 100-150 mg P.O. дневно, 25 дни (повторение през 4 седмици).
5. Липозомални или конвенционални антрациклини.
6. *Vinorelbine* – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (повторение през 3 седмици).

7. *Gemcitabine* – 800-1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (15) (повторение през 4 седмици).

КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

I. Химиотерапия при метастатична болест

1. *Epirubicin* + *Cisplatin*
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Carboplatin* (*Cisplatin*) + *Paclitaxel*
Carboplatin – AUC4-6 (*Cisplatin* – 60 mg/m²) I.V., ген 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици.
3. *Epirubicin* + *Cisplatin*
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 3 седмици (6 цикъла).
4. Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани.

II. Хормонотерапия

Аглювантна хормонотерапия не се провежда. Хормонотерапия се прилага при болни с диференцирани тумори (G1), с локорегионален рецидив и/или далечни метастази. Ефектът на лечението се определя от наличие на стероидни рецептори в тумора, поради което се препоръчва имунохистохимично изследване.

Medroxyprogesterone Acetate – 1000 mg P.O. дневно (10 дни насищане); след това – 500 mg P.O. 3 пъти седмично – самостоятелно или в комбинация с *tamoxifen* – 40 mg P.O. дневно.

ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

Изборът на цитостатичен режим се определя от степен на риск за прогресия на болестта след проведена химиотерапия: (1) болни с нисък риск – начало на болестта < 4 месеца от започване на химиотерапия, hCGT < 40000 IU/ml, без чернодробни и мозъчни метастази, първа бременност, не провеждали химиотерапия; (2) болни с висок риск – начало на болестта > 4 месеца от започване на химиотерапия, hCGT > 40000 IU/ml, с чернодробни или мозъчни метастази, повторна бременност, провеждали в миналото химиотерапия.

I. Лечение при нисък риск

1. *Methotrexate* – 40 mg/m² I.M. седмично, до нормализиране на hCGT.
2. *Methotrexate* + *Leucovorin*
Methotrexate – 1 mg/kg I.M., дни 1, 3, 5 и 7
Leucovorin – 0.1 mg/kg I.V., дни 2, 4, 6, и 8
Повторение през 3 седмици (до нормализиране на hCGT).

II. Лечение при висок риск

1. EMA-CO
Methotrexate – 100 mg/m² I.V. едночасова инфузия, ген 1
Methotrexate – 200 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ген 2

Leucovorin – 15 mg/m² I.V. през 6 часа (8 дози) от час 16 след започване на 24-часовата инфузия с *methotrexate*

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1 и 2

Dactinomycin – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 8

Vincristine – 1 mg/m² I.V., ден 8

Повторение през 4 седмици (до нормализиране на hCGT).

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Неоаглювантна химиотерапия не е стандартно лечение. Може да се приложи при отделни болни по преценка на лекаря. При локалноавансирала болест следоперативното лъчелечение се провежда едновременно с *cisplatin* като радиосенсибилизатор. При неоперабилни болни се провежда същото съчетано химиолъчелечение.

При метастатична болест се прилага самостоятелна химиотерапия.

1. BOMP

Bleomycin – 15 mg I.V. в 96-часова инфузия

Vincristine – 1 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 2

Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 4 (през 42 дни)

Повторение през 3 седмици.

2. Cisplatin + Ifosfamide

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Ifosfamide – 2000 mg/m² I.V., дни 1-3

Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*

Повторение през 3 седмици.

3. Cisplatin + Etoposide

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., ден 1-3

Etoposide – 100 mg/m² I.V., ден 1-3

Повторение през 3 седмици.

4. Fluorouracil + mitomycin-C

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3

Mitomycin-C – 8 mg/m² I.V., през курс

Повторение през 3 седмици.

5. Cisplatin + Topotecan

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Topotecan – 0.75 mg/m² I.V., дни 1-3

Повторение през 3 седмици.

6. Bleomycin + Ifosfamide + Cisplatin

Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 1 и 8

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-3

Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*

Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1-3

7. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

Cisplatin – 40 mg/m² I.V., ден 1, на всяка седмица от лъчелечението.

8. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

Mitomycin C – 4 mg/m² I.V., ден 1,20

9. Carbotax - carboplatin paclitaxel

Cisplatin – 50-75 mg/m² I.V., ден 2

Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V., ден 1

КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

I. Неинвазивен карцином

Според риска от прогресия болните се разделят на следните групи: (1) нисък риск – единичен тумор с размери под 3 cm в диаметър и с висока диференциация (G1); (2) висок риск – мултифокални или често рецидивиращи тумори, над 3 cm в диаметър, ниско диференцирани (G3), или карцином *in situ*; (3) среден риск – всички останали.

1. След трансуретрална резекция (TUR) при нисък, среден или висок риск задължително се провежда one shot терапия с *mitomycin-C* 40 mg. След оперативното лечение и one shot терапията се прилага аглювантна интравезикална терапия с *mitomycin-C* или BCG.

Интравезикална химиотерапия е противопоказана при доказан инвазивен карцином.

II. Химиотерапия при инвазивен карцином

Прилага се неоаглювантна, аглювантна и I линия химиотерапия (при метастатична болест).

1. M-VEC

Methotrexate – 30 mg/m² I.M., дни 1, 15 и 22

Vinblastine – 3 mg/m² I.V., дни 1, 15 и 22

Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 60 mg/m² I.V. ден 1

Повторение през 4 седмици.

2. GEMCIS

Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 4 седмици.

3. MVC

Methotrexate – 30 mg/m² I.M., дни 1 и 8

Vinblastine – 4 mg/m² I.V., дни 1 и 8

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 2

Повторение през 3 седмици.

4. Epirubicin + Etoposide

Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1

Etoposide – 100 mg/m² I.V., ден 1-3

Повторение през 3 седмици.

5. Paclitaxel+ Cisplatin

Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1

Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

6. Gemcitabin + Paclitaxel

Gemcitabin – 1000 mg/m² I.V., ден 1, 8

Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1

7. Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15

Повторение през 4 седмици.

8. Carboplatin – AUC6 I.V. (повторение през 3 седмици).

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

Най-често е хормонално чувствителен. При резистентност към хормонотерапия се прилага химиотерапия. Болни с локализиращи тумори се разделят на четири групи според риска за прогресия: (1) нисък риск: T1-2a N0, PSA под 10 ng/ml, оценка по

Gleason 6; (2) среден риск: T2b-2c N0 или PSA 10-20 ng/ml, или оценка по Gleason 7; (3) висок риск: T3a N0 или PSA над 20 ng/ml, или оценка по Gleason 8-10; (4) много висок риск: T3b-4 N0 или T_{всяко} N1.

I. Лечение на локализиран карцином – T1-2

1. Метод на избор е оперативно лечение (радикална простатектомия) или дефинитивно лъчелечение.
2. Отсрочено лечение (изчаквателно наблюдение или активно проследяване) – при болни с нисък риск и противопоказания за радикално лечение или при пациент, отказващ лечение.
3. Лекарствена кастрация с последващо наблюдение, ако са налице противопоказания за оперативно лечение или за дефинитивно лъчелечение.

II. Лечение на локалноавансирал карцином – T3N1, T4N0

1. Неоаглювантна хормонотерапия. Липсва доказана ефективност. Включва кастрация (оперативна или с LHRH-агонист) ± антиандроген в течение на 3-5 месеца преди дефинитивно лечение.
2. Аглювантна хормонотерапия. Провежда се след дефинитивно лъчелечение в продължение на 1 до 3 години.
3. При пациенти с висок риск, провеждащи антиандрогенна терапия, по строго индивидуализирана преценка на лекуващия химиотерапевт биха могли да бъдат лекувани за загуба на костна маса с биологични средства: *denosumab* – 60 mg S.C. веднъж на 6 месеца (120 mg годишно). Оценка на костната плътност (остеоденситометрия) се провежда преди започване на хормонотерапия и се проследява в хода на лечението. При назначаване на *denosumab* се вземат предвид както стойностите за костна минерална плътност (T-score), така и рисковите фактори на пациента.

III. Лечение при метастатична болест

III.A. I линия хормонотерапия

1. Включва оперативна или медикаментозна кастрация с LHRH-агонист.
2. При прогресия се назначават антиандрогени:
 - (i) *Flutamide* – 3 x 250 mg P.O. дневно.
 - (ii) *Bicalutamide* – 150 mg P.O. дневно.
 - (iii) *Ciproterone* – 300 mg I.M. (през 14 дни) или от 2-6 x 50 mg P.O. дневно.
3. Максимална андрогенна блокада се препоръчва при висцерални метастази:
 - (i) хирургична кастрация + нестероиден антиандроген.
 - (ii) LHRH-агонист + нестероиден антиандроген.

III.B. II линия хормонотерапия при кастрация-рефрактерен карцином

1. Смяна на антиандрогена или лечение с:
 - (i) *Medroxyprogesterone Acetate* – 1000 mg S.C. дневно 30 дни, след това – 500 mg S.C. 3 пъти седмично;
 - (ii) *Prednisolone* – 20 mg P.O. дневно (при противопоказания за химиотерапия).

2. *Abiraterone acetate + Prednisolone* (назначава се при хемонайвни пациенти)

Abiraterone – 1000 mg P.O. дневно

Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно.

IV. I линия терапия при кастрация-рефрактерен карцином

1. *Docetaxel + Prednisolone*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21
 Повторение през 3 седмици.
2. *Mitoxantrone + Prednisolone*
Mitoxantrone – 12 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21
 Повторение през 3 седмици.
3. *Vinorelbine + Prednisolone*
Vinorelbine – 30 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-15
 Повторение през 3 седмици.
4. *Cisplatin + Etoposide* (при гребноклетъчна компонента)
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 3 седмици.
5. *Ketocoazole* – 200-450 mg P.O. дневно до 1200 mg дневно.

V. II линия терапия вкл. при *docetaxel*-резистентен карцином

1. *Cabazitaxel + Prednisolone*
Cabazitaxel – 25 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O., дни 1-21
 Повторение през 3 седмици (10 цикъла).
2. *Abiraterone acetate + Prednisolone*
Abiraterone – 1000 mg P.O. дневно
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно.
3. *Enzalutamid* – 160 mg дневно P.O. след прогресия на *docetaxel*.

VI. При кастрационно-резистентни пациенти със симптоматични костни метастази и без висцерализация се прилага Рагивеф хлорид (RA 223).

VI. При костно метастазиране - бифосфонати или *denosumab*.

КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС

Туморът е герминативноклетъчен. В зависимост от хистологичния му вид се дефинират две групи – семиномни и несеминомни тумори. При болни, които ще провеждат химиотерапия или лъчелечение, трябва да се обмисли криоконсервация на сперма преди започване на лечение.

I. Семиномни тумори

I.A. Химиотерапия при стадий I

Провежда се адювантна химиотерапия, ако не е осъществено лъчелечение (избор на един от двата метода).

1. EP (2 цикъла)

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

2. *Carboplatin* – AUC7 I.V. еднократно.

Спрямо показателя *обща преживяемост* един цикъл се равнява на лъчелечение с 30 Gy при пациенти със среден и нисък риск; съществува повишен риск от вторична неоплазия, индуцирана от лъчелечение.

I.B. Химиотерапия при стадий IIА, В и непроведено лъчелечение

ВЕР (3 цикъла)

Vleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 2, 9 и 16

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици (с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор).

Бележка: *Vleomycin* може да не се прилага при болни над 40-годишна възраст или с нарушена белодробна функция поради по-висок риск от пневмонити. При такива болни се прилага EP (4 цикъла).

I.C. Химиотерапия при стадий IIС–IV

1. ВЕР (4 цикъла) (виж т. IВ).

2. EP (4 цикъла) (виж т. IВ).

3. *Etoposide* + *Cisplatin* ± *Vleomycin*

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5

Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1-2

± *Vleomycin* – 30 mg обща доза I.M., дни 1, 8 и 15 (само за стадий IIС, III).

4. TTP

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 2-5

Mesna – 500 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *ifosfamide*

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици (с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор).

I.D. При резидуален тумор след лъчелечение

1. При резидуален тумор под 3 cm – активно наблюдение.

2. При резидуален тумор над 3 cm – хирургично лечение, последвано от ВЕР (3 цикъла), ако хистологичното изследване показва наличие на злокачествен тумор.

I.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

1. PEI

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. дни 1-5

Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *ifosfamide*

Повторение през 4 седмици.

2. VeIP

Vinblastine – 6 mg/m² I.V., дни 1 и 2

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5

Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *ifosfamide*

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

3. TIP

Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ден 1

Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 60-минутна инфузия, дни 2-5

Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *ifosfamide*

Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, дни 2-5

Повторение през 3 седмици (с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор).

II. Несеминозни тумори

Препоръчва се лечение от медицински онколози с опит в лечението на карцином на тестис. Болните, подлежащи на химиотерапия, се разделят на подгрупи според риска от прогресия: (1) добра прогноза – AFP под 1000 ng/ml, hCGT под 5000 IU/ml, LDH под 1.5 x горна нормална граница (ГНГ), без първичен тумор в медустициум, без други висцерални (освен белодробни) метастази; (2) средна прогноза – AFP между 1000 и 10000 ng/ml, hCGT между 5000 и 50000 IU/ml, LDH между 1.5 и 10 x ГНГ, без първичен тумор в медустициум, без други висцерални (освен белодробни) метастази; (3) лоша прогноза – AFP над 10000 ng/ml, hCGT над 50000 IU/ml, LDH над 10 x ГНГ, първичен тумор в медустициум, наличие на други висцерални метастази (освен белодробни).

II.A. При стадий I без съдова инвазия и с нормални следеперитивни туморни маркери

Адювантна химиотерапия не се провежда и не се препоръчва ретроперитонеална лимфна дисекция.

II.B. При стадий I със съдова инвазия

Провежда се адювантна химиотерапия – ВЕР (2 цикъла).

II.C. При стадий IIА, В

Препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия – ВЕР (2 цикъла).

II.D. При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV

Провежда се химиотерапия според прогнозата на болестта.

1. При добра прогноза:

(i) ВЕР (3 цикъла) (виж т. IВ).

(ii) EP (3 цикъла) (виж т. IВ).

(iii) PVB (3 цикъла)

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Vinblastine – 6 mg/m² I.V., дни 1 и 2

Vleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 2, 9 и 16

Повторение през 4 седмици.

2. При средна или лоша прогноза:

(i) ВЕР (4 цикъла) (виж т. IВ).

(ii) EP (4 цикъла) (виж т. IВ).

(iii) PVB (4 цикъла) (Виж т. II.D.1).

II.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

1. PEI (Виж т. IE).
2. VelP (Виж т. IE).
3. TIP (Виж т. IE).

III. Екстрагонадни тератокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при карцином на тестис.

КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

Химиотерапия се прилага при локалноавансирала или метастатична болест.

1. *Cisplatin + Paclitaxel + Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Paclitaxel – 175 mg/m² (*Docetaxel* – 75 mg/m²) I.V., ген 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V. 96-часова венозна инфузия
Повторение през 3 седмици.
2. *Cyclophosphamide + Bleomycin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично
Повторение през 4 седмици.
3. *Cisplatin + Methotrexate + Bleomycin*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Methotrexate – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Bleomycin – 10 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 4 седмици.
4. *Cyclophosphamide + Cisplatin + Vincristine*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-4
Vincristine – 1 mg/m² I.V., дни 1 и 7
Повторение през 4 седмици.
5. *Cisplatin + Mitomycin-C*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., ген 1-3
Mitomycin-C – 4 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 4 седмици при строго мониториране на хемопоезата.

САРКОМ НА КАПОСИ

1. CYVADIC
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ген 1
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 70 mg/m² I.V., ген 1
Dascarbazine – 400 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.
2. *Paclitaxel* – 135 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици) или 100 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 2 седмици).
3. *Interferon-alpha* – 3 mIU S.C. дневно, комбиниран с лъчелечение (10 дни).
4. *Interferon-alpha* – 3 x 3 mIU S.C. седмично (12 месеца).

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Системна терапия се прилага при нерезектабилна или метастатична болест.

I. Монохимиотерапия

1. *Epirubicin* – 80-120 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици).
2. *Paclitaxel* – 135-175 mg/m² I.V., ген 1 (повторение през 3 седмици).

II. Комбинирана химиотерапия

II.A. I линия

1. *Epirubicin + Ifosfamide*
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., 6 часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Повторение през 4 седмици.
2. *Vincristine + Cisplatin + Ifosfamide*
Vincristine – 2 mg обща доза I.V., ген 1
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V. 6 часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Повторение през 4 седмици.
3. *Gemcitabine + Docetaxel*
Gemcitabine – 675-900 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Docetaxel – 75-100 mg/m² I.V., ген 8
Повторение през 3 седмици.
4. CYVADIC
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ген 1
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 70 mg/m² I.V., ген 1
Dascarbazine – 400 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.
5. Режимите могат да се прилагат в неоаглювантен аспект при потенциално резектабилни тумори (стагий II, III).

II.B. II линия

1. *Trabectedin* – 1.5 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ген 1 (повторение през 3 седмици) (прилага се при липосарком и лейомиосарком при прогресия след антрациклин-*ifosfamide*-съдържащи режими).
2. *Razoranib* – 800 mg P.O. дневно (не се прилага при липоматозни саркоми).
3. *Cisplatin + Actinomycin D*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Actinomycin D – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2
Повторение през 3 седмици.
4. *Cisplatin + Mitomycin-C*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., ген 1-3
Mitomycin-C – 10 mg tot I.V., ген 1, през курс, а в курсовете без *Mitomycin-C* – *Cyclophosphamide* – 500 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 4 седмици.

ОСТЕОСАРКОМИ

Лекарствено лечение се извършва само в центрове със съответни възможности.

Химиотерапия при сарком на *Ewing*

1. *Vincristine + Ifosfamide + Epirubicin + Etoposide*
Vincristine – 1.5 mg/m² (обща доза 2 mg) I.V. болус, ден 1
Ifosfamide – 3000 mg/m² I.V. 3-часова инфузия, дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Epirubicin – 30 mg/m² I.V. 4-часова инфузия, дни 1-3
Etoposide – 150 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-3
Повторение през 3 седмици (с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор).
2. *Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide*
Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Carboplatin – 400 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 3 седмици (с подкрепа от гранулоцитен колонистимулиращ фактор).
3. VEC/IE
Vincristine – 1.5 mg/m² (обща доза 2 mg) I.V. болус, ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1
 алтерниращо с:
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Повторение през 3 седмици.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Това са редки мезенхимни тумори, произхождащи главно от храносмилателен тракт. Диагнозата се поставя имунохистохимично въз основа на експресия на специфични рецептори и се определят степени на риск (нисък, среден и висок). Прилага се таргетна терапия.

I. Аджювантна терапия

Прилага се при оперирани болни (R0- и R1-резекция) със среден и висок риск или след R2-резекция. Препоръчителен е молекулярно-патологичен анализ за с-KIT екзон 9- и екзон 11-мутация.
Imatinib – 400 mg P.O. дневно (800 mg дневно при с-KIT екзон 9-мутация).

II. I линия

Imatinib – 400 mg P.O. дневно, до прогресия.

III. II линия

1. *Imatinib* – до 800 mg P.O. дневно, до прогресия.
2. *Sunitinib* – 37.5 mg P.O. дневно, до прогресия.

МАЛИГНЕН КОЖЕН МЕЛАНОМ

За съжаление няма доказала се лекарствена стратегия, която да се използва за аджювантно лечение и много автори са скептични в литературата изобщо за провеждането му. Единствен за пълнота при болните с висок риск остава лечението с интерферон, което има и своите сериозни странични НЛР и следва да се преценява индивидуално от химиотерапевта при всеки отделен болен. BCG ваксинация вече не се използва от много години в лечението на малигнения меланом поради доказана липса на ефект и дори вредни въздействия прилагани установени в лечението на този тумор

I. Аджювантна имунотерапия

Провежда се при пациенти с висок риск за поява на рецидиви: стадий IIb/N1 (дебелина > 2.01 mm и с улцерация на първичната лезия ≥ 1 mm).

II. Аджювантна химиотерапия

1. *Dacarbazine* – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 3 седмици, до 6 курса.
2. *Carboplatin + Paclitaxel*
Cross-pollinate – AUC 4 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици, до 6 курса.
Провежда се при болни с висок риск.

III. Химиотерапия при метастази в регионални лимфни възли

1. *Carboplatin + Paclitaxel*
Carboplatin - AUC 4 I.V., ден 1
Paclitaxel - 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Carmustine (Lomustine) + Dacarbazine*
Carmustine (Lomustine) – 100 mg/m² I.V. (P.O.), ден 1
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 45 дни.
3. *Vincristine + Dacarbazine*
Vincristine – 1 mg/m² I.V., дни 1 и 7
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V., дни 2-6
Повторение през 3 седмици.
4. Монотерапия с *dacarbazine* – 1000 mg/m² I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици).

III. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

III.A. Химиотерапия

1. *Carboplatin + Paclitaxel*
Carboplatin - AUC 4 I.V., ден 1

- Paclitaxel* - 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
2. *Carmustine (Lomustine) + Dacarbazine*
Carmustine (Lomustine) – 100 mg/m² I.V. (P.O.), ден 1
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 45 дни.
3. *Lomustine + Dacarbazine + Cisplatin ± Tamoxifen*
Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
± *Tamoxifen*
Повторение през 45 дни.
4. *Lomustine + Vincristine + Actinomycin D*
Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1
Vincristine – 15 mg/m² I.V., дни 1 и 7
Actinomycin D – 1 mg/m² I.V., 2 пъти седмично
Повторение през 30 дни.
5. CVD
Dacarbazine – 800 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
Vinblastine – 1 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
Повторение през 3 седмици.

III.B. Имунотерапия

Препоръчва се употреба на високи дози Interferon-alpha самостоятелно или в комбинация с цитостатици.

III.C. Таргетна терапия

- Vemurafenib*¹⁰ – 2 x 960 mg P.O. дневно, до прогресия.
- Dabrafenib*¹⁰ – 2 x 150 mg P.O., дневно

КАРЦИНОМ НА КОЖА

Прилага се при локално авансирал или метастазирал спиноцелуларен карцином, включително карцином на вулва, горна и долна устна.

- Cyclophosphamide + Bleomycin*
Cyclophosphamid – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично
Повторение през 4 седмици.
- Cyclophosphamide + Cisplatin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-4
Повторение през 3 седмици.
- Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 4 седмици.
- Paclitaxel + Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

¹⁰ *Vemurafenib* се прилага след предварителен молекулярнопатологичен анализ и наличие на BRAF^{V600E}-мутация.
Dabrafenib се прилага и при BRAF^{V600E} и при BRAF^{G609K}-мутации.

- Повторение през 3 седмици.
- Carboplatin + Paclitaxel*
Carboplatin - AUC 4 I.V., ден 1
Paclitaxel - 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
 - Cisplatin + Cyclophosphamide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamid – 100 mg/m² P.O., дни 1-10

При базоцелуларен карцином със симптоматика или метастазирал или локално авансирал без възможност за операция или лъчелечение се провежда лечение:

- Vismodegib* – 150 mg. P.O., дневно

КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД

Изборът на цитостатичен режим се основава на хистологичния вид на метастазите. Химиотерапия се прилага при болни в добро общо състояние (PS).

- Cisplatin + Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Etoposide – 200 mg обща доза I.V., дни 1-3
Повторение през 4 седмици.
- Cisplatin + Epirubicin + Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 3 седмици.
- Cisplatin + Gemcitabine*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 3 седмици.
- Paclitaxel + Carboplatin*
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ден 1
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
- Paclitaxel + Fluorouracil + Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. продължителна инфузия, ден 1
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 3 седмици.
- Carboplatin + Docetaxel*
Carboplatin – AUC5 I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
- Irinotecan + Oxaliplatin*
Irinotecan – 160 mg/m² I.V., ден 1
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
- CAPOX
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O., дни 1-14
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

9. *Fluorouracil + Mitomycin-C*

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. bolus, 3 последователни дни

Mitomycin-C – 10 mg I.V. tot, ден 1, през курс, повторение през 3 седмици

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

Най-често в скелета метастазира карцином на гърда, простатна жлеза, бял дроб, бъбрек и гр. Водещо е лечението на първичния тумор (химиотерапия, хормонотерапия и гр.). За предотвратяване на усложнения от костни метастази (патологични фрактури, компресия на гръбначен мозък, хиперкалциемия и гр.) се прилагат бифосфонати и биологични агенти.

I. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

1. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.
2. *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия.
3. *Pamidronate* – 90 mg I.V. 2-часова инфузия.
4. *Clodronate* – 1500 mg I.V. 4-часова инфузия.

II. Лечение на костни метастази

Преди всяка инфузия на бифосфонати се изследва серумно ниво на калций и креатинин. Венозните инфузии на бифосфонати се правят през 3-4 седмици.

II.A. Костни метастази от карцином на гърда

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 4 седмици.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.
3. *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия (при креатининов клирънс ≥ 50 ml/min) или 50 mg P.O. дневно.
4. *Clodronate* – 1600 mg P.O. дневно (табл. 400 mg) или 1040 mg P.O. дневно (капс. 520 mg).
5. *Pamidronate* – 60-90 mg I.V. 2-часова инфузия.

II.B. Костни метастази от карцином на простатата

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 4 седмици.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.

II.C. Костни метастази от гръдни солидни тумори

1. *Denosumab* – 120 mg S.C. през 4 седмици.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.
3. *Pamidronate* – 60-90 mg I.V. 2-часова инфузия.

При пациенти, провеждащи ендокринна терапия за карцином на гърда или андроген-подтискаща терапия за карцином на простатата, е налице риск от загуба на костна маса и може да се приложи биологична терапия с *denosumab* – 2 пъти по 60 mg S.C. годишно (на 6 месеца).

ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУИРАЩ ФАКТОР

I. Профилактично приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF)

Целта му е да редуцира честотата на фебрилна неутропения, индуцирана от химиотерапия.

I.1. Оценка на риска за фебрилна неутропения (ФН) (извършва се преди всеки химиотерапевтичен курс): (a) рискови фактори, свързани с химиотерапевтичния режим (ХТР): (i) стандартни ХТР: $\geq 20\%$, 10-20%, $< 10\%$ (виж Приложение А); (ii) дозозопълтни и дозозинтензивни ХТР (виж Приложение Б); (b) рискови фактори, свързани с пациента: (i) възраст над 65 години; (ii) напреднал стадий на болестта; (iii) предхождащи епизоди на ФН; (iv) неизползван досега G-CSF; (v) без антибиотична профилактика; (vi) лош перформанс/хранителен статус; (vii) увредена бъбречна, чернодробна или сърдечносъдова функция; (viii) цел на терапията: (i) потенциално лечебна/агювантна; (ii) удължаваща преживяемостта; (iii) палиативна.

I.2. Препоръки за приложение на G-CSF: (1) не се прилага при ХТР с риск за ФН $< 10\%$; (2) прилага се при ХТР с риск за ФН $\geq 20\%$; (3) прилага се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато възрастта е над 65 години; (4) обсъжда се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато са налице останалите рискови фактори, свързани с пациента; (5) обсъжда се при агювантни или удължаващи преживяемостта дозозопълтни или дозозинтензивни ХТР, когато редуцията на интензивността е свързана с влошаване на прогнозата.

II. Терапевтично приложение на G-CSF

Целта му е да редуцира честотата на инфекциозно свързани усложнения при ФН.

Препоръки за приложение на G-CSF: (1) продължава се при пациенти със започнато профилактично приложение на *filgrastim* или *lenograstim*; (2) при пациенти, получавали *pegfilgrastim*, се продължава с *filgrastim*; (3) при пациенти, не получавали профилактично G-CSF: (a) обсъждане на приложение при рискови фактори за инфекциозни усложнения или лош клиничен изход: сепсис, възраст > 65 години, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) ≤ 0.1 G/l, очаквана продължителност на неутропения > 10 дни, пневмония, инвазивна фунгиална инфекция, други клинично-документирани инфекции, начало на фебрилитет в болница; (b) не се прилага при останалите пациенти.

III. Избор на G-CSF за профилактика и лечение на ФН

(1) *Filgrastim* (*Neupogen*): дневна доза – 5 mcg/kg S.C. до постнадирно възстановяване на АНБ и до нормално или близко до нормалното ниво; начало – 24-72 часа след края на ХТР. (2) *Lenograstim* (*Granocyte*): дневна доза – 150 mcg/m² S.C. до постнадирно възстановяване на АНБ и до нормално или близко до нормалното ниво; начало – 24-72 часа след края на ХТР; (3) *Pegfilgrastim* (*Neulasta*) (само за профилактика): еднократна доза – 6 mg S.C. за един цикъл на лечение; начало – до 24 часа след края на ХТР. (4) *Lipegfilgrastim* (*LONQUEX*) (само за профилактика): еднократна доза – 6 mg S.C. за един цикъл на лечение; начало – 24 часа след края на ХТР.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

I. Основни понятия и дефиниции

- I.1. *Фебрилна неутропения* (ФН): повишена аксиларна температура над 38.0° C в продължение > 1 час, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) < 0.5 G/l или < 1.0 G/l с тенденция за намаляване под 0.5 G/l в следващите 48 часа.
- I.2. *Микробиологично документирана инфекция*: (1) инфекция в кръвта, причинена от бактерии (бактериемия) или фунги (фунгемиа), без идентифициран инфекциозен фокус; (2) микробиологично доказано място на инфекция.
- I.3. *Клинично документирана инфекция*: фебрилитет с ясно локализирано клинично доказателство за инфекция, без идентифициран причинител.
- I.4. *Фебрилитет с неясен произход*: фебрилитет без клинично или микробиологично доказателство на инфекция.

II. Начална клинична оценка

- II.1. Анамнеза и обективно изследване: (1) места на периферен венозен път и/или централен венозен катетър (ЦВК); (2) кожа, нокътно ложе; (3) бял дроб и синуси; (4) устна кухина, фаринкс, хранопровод, черва, ректум; (5) перивагинална/периректална област, анус.
- II.2. Допълнителна информация: (1) коморбидни състояния; (2) интервал от последна химиотерапия; (3) предхождаща документирана инфекция; (4) последна антимикробна терапия/профилактика; (5) медикаменти; (6) HIV-статус; (7) контакт с болни с подобни симптоми, домашни животни, болни от туберкулоза; (8) пътуване; (9) последна трансфузия на биопродукти.
- II.3. Лабораторни/образни изследвания: (1) кръвна картина, диференциално броене, серумна урея, креатинин, електролити, аминотрансминази, билирубин, С-реактивен протеин; (2) обсъждане за рентгенография на бял дроб, уринен анализ и пулсоксиметрия; (3) рентгенография на бял дроб при респираторни симптоми.
- II.4. Микробиология: (1) хемокултура (бактериална и фунгиална) от поне две места: периферна вена + ЦВК (от всеки лумен), две периферни вени, два ЦВК; (2) урокултура (при симптоми, катетър или абнормен уринен анализ); (3) изследвания според мястото на инфекция: (а) диария – *Clostridium difficile*; (б) кожа – аспират/биопсия от лезии; (в) възпаления по кожа от игли или ЦВК – обсъждане за фунгиални/микобактерии изследвания.
- II.5. Вирусология: (1) при везикуларни/улцерозни /лигавични лезии; (2) при респираторни симптоми от гърло/назофаринкс.

III. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

За детайли, свързани с избора на антибиотично лечение, виж *Приложение Г2*.

- III.1. Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск (*виж. т. IV*); (2) най-чести потенциални патогени, вкл. антибиотик-резистентни, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), вансомисин-резистентни ентерококи (VRE); (3) колонизация или предхождаща инфекция с methicillin-резистентен *S. aureus* (MRSA); (4) място на инфекция; (5) местна болнична антибиотична резистентност; (6) органна дисфункция/лекар-

ствена алергия; (7) предхождаща антибиотична терапия/профилактика; (8) бактерицидност, широк спектър, антипсевдомонасно покриване.

- III.2. Интравенозна монотерапия: *cefepime, ceftazidime, imipenem/cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam*.
- III.3. Интравенозна комбинирана терапия: (1) аминокликозид¹¹ + антипсевдомонасен пеницилин ± бета-лактамазен инхибитор или широкоспектърен цефалоспорин (*cefepime, ceftazidime*); (2) *ciprofloxacin* + антипсевдомонасен пеницилин.
- III.4. Орална комбинирана терапия при нисък риск: (1) *ciprofloxacin + atoxicillin/clavulanate* (при пеницилинова алергия – *ciprofloxacin + clindamycin*); (2) не се препоръчва орален антибиотик след профилактика с хинолон.

IV. Начална оценка на инфекциозен риск

IV.1. Висок риск

Висок риск е налице при всеки един от следните рискови фактори:

(А) Рискови фактори: (i) начало на фебрилитет в болнични условия; (ii) сигнификантна коморбидност или клинична нестабилност; (iii) очаквана продължителна тежка неутропения: АНБ ≤ 0.1 G/l или ≥ 7 дни¹²; (iv) чернодробна дисфункция (петкратно завишени аминотрансминази); (v) бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min); (vi) липса на контрол/прогресия на основната болест; (vii) пневмония или други сериозни инфекции; (viii) мукозити 3-4 степен.

Или MASCC Risk Index < 21 (*виж Приложение В*).

(Б) Място и вид на лечение: болница с интравенозна терапия.

IV.2. Нисък риск

Нисък риск е налице при при наличие на всички рискови фактори:

(А) Рискови фактори: (i) амбулаторно начало на фебрилитет; (ii) липса на коморбидност, налагаща хоспитализация или активно наблюдение; (iii) очаквана кратка тежка неутропения: АНБ ≤ 0.1 G/l за < 7 дни; (iv) добър пърформанс статус (ECOG 0-1); (v) чернодробна функция с ≤ трикратно завишени аминотрансминази; (vi) нормална бъбречна функция.

Или MASCC Risk Index ≥ 21 (*виж Приложение В*).

(Б) Място и вид на лечение: (i) болница с интравенозна или секвенциална интравенозна/орална терапия; (ii) болница с орална терапия; (iii) обсъждане на амбулаторно-клинична или домашна терапия за селектирани пациенти с нисък риск, при адекватна извънболнична инфраструктура (условия).

V. Допълнителни начални изследвания и терапия

За детайли, свързани с избора на антибиотично лечение, виж *Приложение Г*.

- V.1. Орална мукоза: (а) при некротични улцерации: (i) изследвания: посевка за HSV и гъби, биопсия на суспектни за плесени лезии; (ii) лечение: обсъждане за анти-HSV- или системна анти-

¹¹ Групата е с потенциална нефротоксичност, намаляваща чрез еднократно приложение, освен в случаи с менингит или ендокардит.

¹² Рисков фактор при пациенти с много курсове на миелосупресивна химиотерапия, с метастатична костна болест, лечение на малък таз, гръбначен стълб или дълги кости.

- фунгиална терапия; (б) при соор: *flucanazole* (първа линия) или *voriconazole* (при рефрактерност); (в) при везикуларни лезии: (i) изследвания: посявка за HSV и VZV; (ii) лечение: анти-HSV терапия.
- V.2. Хранопровод: (а) при ретростернална болка, дисфагия/одинофагия: (i) изследвания: посявка за гъби; (ii) лечение (според наличие на соор или перiorален херпес): *flucanazole* (първа линия) и *voriconazole* (при рефрактерност) или *acyclovir* (при висок риск за CMV – *ganciclovir* или *foscarnet*).
- V.3. Синуси: (а) при болка, перiorбитален целулит, носни улцерации, едностранно съзотечене: (i) изследвания: СТ/орбитална MRI, оториноларингологичен/офтальмологичен преглед, посявка на секрет; (ii) лечение: *vancomycin* (при перiorбитален целулит), *amphotericin B* (при висок риск и СТ/MRI-суспекция за аспергилоза или мукормикоза).
- V.4. Коремна болка: (i) изследвания: абдоминална СТ или ехография, серумна АР, аминокотрансаминази, билирубин, амилаза, липаза; (ii) лечение: *metronidazole* (при суспектен *C. difficile*).
- V.5. Периректална болка: (i) периректално изследване; (ii) лечение: обсъждане на ентерококова инфекция, седащи бани, меки изпращения.
- V.6. Диария: (i) изследвания: копрокултура за *C. difficile*; (ii) лечение: орален *metronidazole* (до резултат за суспектен *C. difficile*).
- V.7. Венозни устройства: (а) при възпаление на вход/изход на игла (катетър): (i) изследвания: натривка или гренаж за посявка, хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: *vancomycin* (начално или при липса на отговор след 48 часа); (б) при тунелна инфекция: (i) изследвания: хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: преместване на катетъра, *vancomycin*.
- V.8. Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посявка на хранка, назална посявка, тест за *Legionella*, серумен галактоманан или бета-глокан тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, СТ на гръден кош; (ii) лечение: *azitromycin* или респираторен флуорохинолон (при суспектна атипична пневмония), *vancomycin* или *linezolid* (при суспектна инфекция с MRSA), обсъждане за G-CSF, плесен-активни антифунгиални агенти (при висок риск за аспергилоза), *TMP-SMX* (при риск за инфекция с *Pneumocystis jirovecii*).
- V.9. Целулити: (i) изследвания: обсъждане за посявка от аспират или биопсия; (ii) лечение: обсъждане за *vancomycin*.
- V.10. Рани: (i) изследвания: посявка; (ii) лечение: обсъждане за *vancomycin*.
- V.11. Везикулозни лезии: (i) изследвания: аспирация или скрап за VZV или HSV; (ii) лечение: обсъждане за *acyclovir*.
- V.12. Дисеминирани папули или груги лезии: (i) изследвания: аспирация или биопсия за микробиология (бактерии, гъби, микобактерии) и хистология; (ii) лечение: обсъждане за *vancomycin* или за плесен-активна антифунгиална терапия (при висок риск).
- V.13. Симптоми от уринарен тракт: (i) изследвания: уринен анализ, урокултура; (ii) лечение: след идентифициране на патоген.
- V.14. Симптоми от ЦНС: (i) изследвания: консулт с инфекционист, СТ и/или MRI, лумбална пункция, консулт с невролог; (ii) лечение: при суспектен менингит – бета-лактами (*cefepime*, *ceftazidime*, *meropenem*) + *vancomycin* + *ampicillin*; при суспектен енцефалит – *acyclovir* (10-12 mg/kg 3 пъти дневно), хидратация, мониториране на бъбречна функция.

VI. Оценка на отговора към емпирично АБЛ

Осъществява се на 72-120-и час.

- VI.1. Отговорили пациенти: (а) намаляване на фебрилитета; (б) симптоми на инфекция без промяна или намаляващи; (в) стабилна хемодинамика.
- VI.2. Неотговорили пациенти: (а) персистиращ или интермитентен фебрилитет; (б) симптоми на инфекция без подобрение; (в) хемодинамична нестабилност; (г) персистиращи положителни хемокултури.

VII. Поведение при отговор към емпирично АБЛ

Планира се на 72-120-и час.

- VII.1. Основни принципи: (а) продължава емпиричното АБЛ; (б) при старт с „подходящ“ *vancomycin* лечението продължава; (в) антибиотичният режим продължава до АНБ ≥ 0.5 G/l и продължаващо покачване.
- VII.2. Продължителност на АБЛ при документирани инфекции: (а) началното АБЛ продължава до достигане на АНБ ≥ 0.5 G/l и продължаващо покачване; (б) АБЛ се индивидуализира на базата на: неутрофилно възстановяване, бързина на нормализиране на температурата, специфично място на инфекция, патоген, коморбидност; (в) времетраене на АБЛ при документирани инфекции: (i) на кожа/меки тъкани – 7-14 дни; (ii) неусложнена бактериемия: с *Gram (-)* патогени – 10-14 дни, с *Gram (+)* патогени – 7-14 дни, със *S. aureus* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура и нормална трансезофагеална ехокардиограма, с гъби – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура; (iii) синусити – 10-21 дни; (iv) бактериална пневмония – 10-21 дни; (v) фунгиални инфекции: с *Candida* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура, с плесени (*Aspergillus*) – минимум 12 седмици; (vi) вирусни инфекции (HSV/VZV) – 7-10 дни.
- VII.3. Продължителност на АБЛ при фебрилитет с неясен произход: (а) при достигане на АНБ ≥ 0.5 G/l се прекъсва; (б) при АНБ < 0.5 G/l: (i) продължава до възстановяване на неутропенията или (ii) превключване на орални антибиотици до възстановяване на неутропенията (*ciprofloxacin* – 500 mg всеки 8 часа + *atoxicillin/clavulanate* – 500 mg всеки 8 часа), или (iii) обсъждане за прекъсване след 7-14 дни при клинична стабилност.

VIII. Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ

Планира се на 72-120-и час.

- VIII.1. Фебрилитет с неясен произход: (а) стабилни пациенти: (i) продължава антибактериално лечение; (ii) обсъждане за антифунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ); (б) нестабилни пациенти: (i) широкоспектърно покриване (по клинични индикации) на анаероби, резистентни *Gram (-)* и *Gram (+)* патогени; (ii) обсъждане за G-CSF; (iii) покриване за *Candida*; (iii) обсъждане за антифунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ).
- VIII.2. Документирана инфекция: (а) преценка за най-подходящи антибиотици (базирано на микробиология); (б) обсъждане за G-CSF.

IX. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск

- IX.1. Преценка за провеждане: (а) обективно изследване; (б) оценка на лабораторни изследвания; (в) оценка на социални критерии за домашно лечение: съгласие на пациента, наличие на 24-часови домашни грижи, домашен телефон, лесен достъп при спешност, адекватни домашни условия, дистанция около 1 час от медицински център или лекарски кабинет; (г) оценка за орално АБЛ: без повръщане и гадене, толериране на орални медикаменти, без предхождаща профилактика с флуорохинолони.
- IX.2. Начална оценка (с кратък престой в болница, лекарски кабинет или вкъщи за 2-12 часа): (а) потвърждение на нисък риск; (б) прилагане на първа доза от АБЛ и наблюдаване за реакция; (в) планиране за изписване и домашно наблюдение; (г) обучение

на пациента; (г) предоставяне на телефонна домашна връзка за 12-24 часа.

- IX.3. Терапевтични избори: (а) интравенозни антибиотици в дома; (б) еднократен дългодействащ интравенозен агент ± орална терапия: (i) в дома, (ii) в кабинета; (в) само орална терапия (ако не е провеждана хинолонова профилактика): (i) 500 mg *ciprofloxacin* на 8 часа + 500 mg *amoxicillin/clavulanate* на 8 часа; (ii) други орални режими – *levofloxacin*.

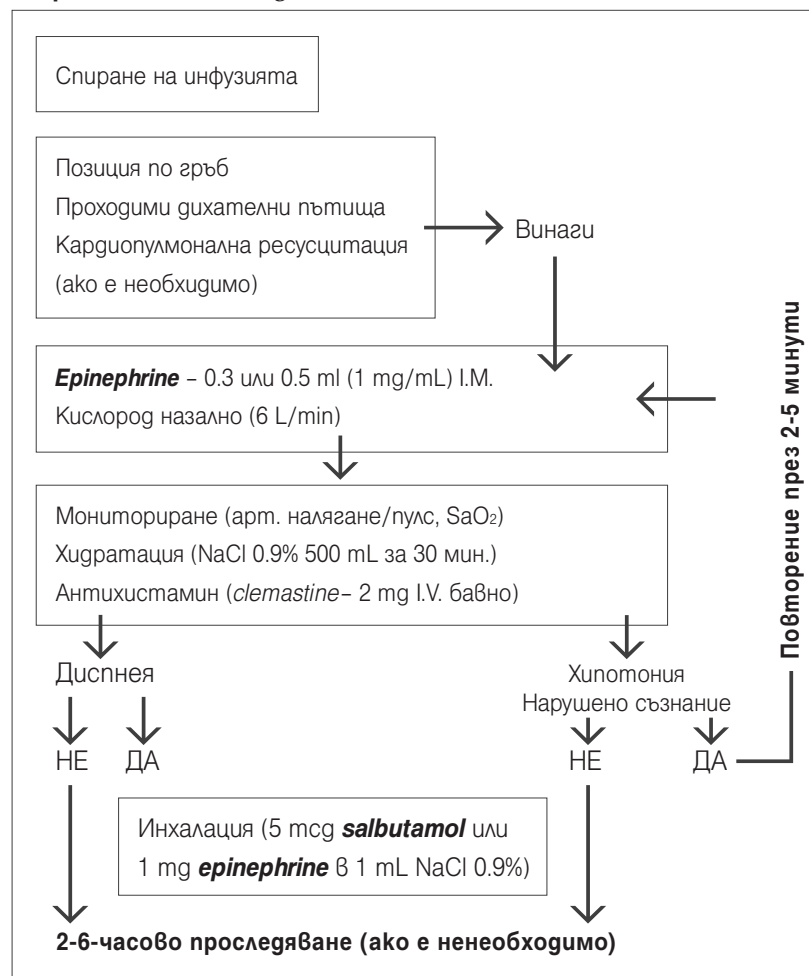
- IX.4. Наблюдение: (а) ежедневно мониториране (от медицинско лице); (б) ежедневен физикален преглед (в клиника или домашна визита): (i) през първите 72 часа – за оценка на отговора, токсичност и къмплайънс; (ii) при отговор – чрез ежедневно телефонно проследяване.

Причини за връщане в болница: (а) положителни култури; (б) нови симптоми; (в) персистиране или възстановяване на фе-

Таблица 1. Патогенетично и клинично представяне на алергични и инфузионни реакции от най-често използвани парентерални противотуморни лекарства (по М. Joerger, ESMO 2012).

Лекарства	Честота на РСЧ	Патогенеза на РСЧ	Клинично представяне	Премедикация/ превенция	Обсъждане
Цитотоксични					
Платинови соли					
<i>Cisplatin</i>	Лека – 0.4%, тежка – 0.8%.	Имунна реакция <i>тип I (IV)</i> .	Минути след начало на инфузия, обикновено след ≥ 6 цикъла.	-	Обсъждане на десенсибилизация, ако лекарството е основно; кожен тест не е надежден.
<i>Carboplatin</i>	Умерена – 19%, тежка – 2%.	Имунна реакция <i>тип I (IV)</i> .	Минути до ден след начало на инфузия, обикновено след 8 цикъла.	H1/H2-блокери, кортикостероиди, бавна инфузия.	Превключване към <i>cisplatin</i> при тежки случаи; надежден кожен тест.
<i>Oxaliplatin</i>	Умерена – 25%, тежка – 1%.	Имунна реакция <i>тип I (II)</i> .	Минути след начало на инфузия, обикновено след 7-8 цикъла.	H1/H2-блокери, кортикостероиди, бавна инфузия.	Диференциране между остра невротоксичност и РСЧ; надежден кожен тест.
Таксани	30%/≤ 4% при пациенти без/със премедикация.	Освобождаване на хистамин, предизвикано от разтворител (не IgE); кръстосана реактивност – 90%.	Първи минути от инфузия, първи 2 цикъла.	Перорален <i>dexamethasone</i> (-12/-6 часа), венозен H1 и H2-блокери (-30 мин.); тродневна превенция с <i>dexamethasone</i> при <i>docetaxel</i> .	Диференциране между РСЧ от таксан или платина при комбиниране; превключване към <i>paclitaxel</i> .
Подофило-токсини	6-41%	Първично предизвикано от разтворител; висока кръстосана реактивност.	-	Бавна инфузия.	-
Антрациклини	-	Имунна реакция <i>тип I (IV)</i> .	Леки кожни симптоми.	Бавна инфузия.	Превключване към липозомален <i>doxorubicin</i> .
Антифолати <i>Methotrexate</i>	Редки, но потенциално тежки.	Имунна реакция <i>тип I (IV)</i> .	Няколко дни след приложение – остър пневмонит, остра чернодробна недостатъчност.	-	-
Моноклонални антитела					
Химерични, хуманизирани, пълно хуманизирани, анти-миши	1-40%, предимно при анти-миши.	Алергична (IgE), неалергична (цитокин-медиурана).	По време на първа апликация – бронхоспазъм, задух, артериална хипотония.	Прекратяване на инфузията, прилагане на <i>paracetamol</i> и H2-блокери; бавна инфузия.	Обсъждане на десенсибилизация или избягване; превключване от венозен към подкожен <i>trastuzumab</i> или между <i>cetuximab-panitumumab</i> .

Фигура 1. Алгоритъм за терапевтично поведение при суспектна анафилаксия (по М. Joeger, ESMO 2012).



брилитет на 3-5-и ген; (г) невъзможност за продължаване на АБЛ (орален интолеранс).

Х. Антибактериална профилактика при неутропения

Обсъждане за респираторни хинолони (*levofloxacin*, *ciprofloxacin*) при очаквана продължителност на неутропения (АНБ < 1.0 G/l) повече от 7 дни.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ

Анемията е често срещан синдром при пациенти със злокачествени солидни тумори. Съвременното лечение е с рекомбинантен еритропоетин (епоеетин) – *erythropoietin-alpha*, *erythropoietin-beta* и *darbepoetin*. Основни цели на лечението са: подобряване качеството на живот и предотвратяване на хемотрансфузиите. Някои допълнителни причини за анемия, като желязен дефицит, кървене, хранителен дефицит или хемолiza, трябва да бъдат коригирани преди лечение с *erythropoietin*. При пациенти със солидни злокачествени тумори на химио-и/или лъчелечение терапията с *erythropoietin* трябва да започне при стойности на хемоглобин (Hb) 90-110 g/l.

1. При пациенти с анемия, свързана със злокачествени солидни

тумори, които не са на химио- и/или лъчелечение, терапията с *erythropoietin* трябва да започне при нива на Hb 90-110 g/l и симптоми на анемия.

2. При пациенти с анемия е необходимо провеждане на хемотрансфузии преди започване на химиотерапия за достигане на желаните стойности на Hb.
3. При пациенти с ниско серумно желязо се препоръчва приложение на венозен желязен препарат до достигане на нормални стойности на тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК).
4. Не се препоръчва профилактично приложение на *erythropoietin* за превенция на анемия при пациенти с предстояща химио- и/или лъчелечение и с нормални стойности на Hb при започване на лечение.
5. Лечението продължава до достигане и поддържане на стойност на Hb < 120 g/l и подобрене на симптомите на анемия. При достигане на нормални стойности на Hb дозата се намалява чрез титриране.
6. *Erythropoietin* се прилага еднократно седмично в дози 30 000 U или 3 пъти по 10 000 U. Не се препоръчва използване на високи начални дози.

При използване на *darbepoetin* се прилага доза 2.25 mcg/kg (150 mcg) седмично или 6.25 mcg/kg (300, 500 mcg) на 3 седмици, синхронно с курса химиотерапия.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРИ АЛЕРГИЧНИ И ИНФУЗИОННИ РЕАКЦИИ ОТ ПАРЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА

Определение. Острите алергични реакции в медицинската онкология се дефинират като реакции на свръхчувствителност (РСЧ) от имунен тип. Различават се от острите инфузионни реакции (ОИР), които се дължат или на непоносимост (предвидими, при нормално дозиране, поради фармакологична активност на лекарството), или на идиосинкразия (непредвидими, поради индивидуално предразположение, напр. ензимен дефект). От клинична гледна точка е по-удобно да се използва общ термин – РСЧ/ОИР, но винаги трябва да се разграничават следните двойки категории: *лекарствена алергия – псевдоалергия, реакция тип I – реакция тип IV, анафилаксия – анафилактична реакция.*

Патогенеза и клинично представяне. В патогенезата на РСЧ участват някои типове на имунни реакции (по *Gell and Coombs*), но преди всичко *тип I* (медицирана от IgE) и *тип IV* (клетъчно-медицирана, с участие на цитокини и комплемент). Според Европейската мрежа за лекарствена алергия (ENDA) РСЧ се класифицират на *непосредствени* и *опосредствени*. Непосредствените РСЧ възникват до един час от началото на приложението и се демонстрират клинично като уртикария, ангиоедем, ринит, конюнктивит, или бронхоспазъм; опосредствените се манифестират след повече от един час и включват предимно кожни симптоми (макулопапулозен обрив, васкулити, токсична епидермална некроза, синдром на *Stevens-Johnson*) и еозинофилия. Тежестта на РСЧ се класифицира в пет степени: (i) степен 1 (лека) – локална реакция, преходно зачер-

вяване, лекарствена треска до 38° C; (ii) степен 2 (умерена) – зачервяване, лек бронхоспазъм, обрив, уртикария, задух, лекарствена треска над 38° C; (iii) степен 3 (тежка) – средно изразен бронхоспазъм, тежка локална реакция, серумна болест, алергичен оток/ангиоедем, артериална хипотония; (iv) степен 4 (животозастрашаваща) – анафилаксия; (v) степен 5 – смърт. Рискови фактори за РСЧ са повторно приложение на анти tumorно лекарство, предразположение (атопия) и анамнеза (вкл. и фамилна) за лекарствена алергия.

Премедикация и/или превенция. На **Табл. 1** е представена честотата, патогенезата и клиничното протичане на РСЧ от най-често използваните цитотоксични и моноклонални противотуморни лекарства, заедно с препоръчаната премедикация или превенция.

Терапевтично поведение. Поведението при РСЧ/ОИР изисква следните седем задължителни стъпки: (i) спиране на инфузията; (ii) определяне на напълненост на пулса и систолчно артериално налягане (> 90 mm Hg); (iii) поставяне на пациента в положение легнал по гръб (ако липсва задух и повръщане); (iv) при тежка степен – връзка с реаниматор и включване на *epinephrine*; (v) поддържане на проходими дихателни пътища, обсъждане на назална кислородотерапия; (vi) мониториране на жизнените показатели през две минути до достигане на изходни (нормални) стойности; (vii) документиране на мероприятията в историята на заболяването.

На **Фиг. 1** е показан алгоритъм за поведение при суспекция за анафилактична реакция.

Лекарствена десенсибилизация. Обсъжда се след регистриране на РСЧ/ОИР. Прилага се само при РСЧ, медицирана от IgE. Патогенетично се цели десенсибилизация на мастоцитите, която осигурява състояние на лекарствен толеранс. Последният обаче е обратим. Клиничното практикуване на лекарствена десенсибилизация е мултидисциплинарен процес и изисква наличие на опитен алерголог. Прилага се в две разновидности: конвенционална и лекарственоспецифична. Лекарственоспецифичната използва опростени стандартни схеми за придружаваща медикация, каквато е тази за

Таблица 1. Специфични антиготи при екстравазация на цитостатици (по Y. Wengstrom et al., Extravasation Guidelines 2007).

Цитостатик	Антигот
<i>Cisplatin</i> <i>Doxorubicine</i> <i>Epirubicine</i> <i>Ifosfamide</i> <i>Mitomycin C</i> <i>Mitoxantrone</i>	1. Прилагай 14 дни компреси с <i>Dimethyl sulphoxide</i> 99% (DMSO) със стерилен памук на всеки 4 часа. 2. Прилагай 3 дни <i>dexrazoxane (Savene)</i> i.v. – 1000 mg/m ² ден 1, 2 и 500 mg/m ² ден 3. 3. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката. 4. При улцерация приложи <i>granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)</i> – по 1 флакон седмично S.C. (3 седмици).
<i>Etoposide</i> <i>Vinblastine</i> <i>Vincristine</i> <i>Vinorelbine</i>	1. Инфилтрирай участъка със 150 IU <i>Hyaluronidase</i> . 2. Поставай пакетче с топла вода 4 пъти дневно за по 20 минути.
<i>Carmustine</i> <i>Docetaxel</i> <i>Paclitaxel</i>	1. Инфилтрирай участъка със 150 IU <i>Hyaluronidase</i> . 2. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката.
<i>Carboplatin</i> <i>Cyclophosphamide</i> <i>Dacarbazine</i> <i>Oxaliplatin</i>	Инфилтрирай участъка с 5 ml <i>Sodium thiosulfate</i> (0.16 M разтвор).

paclitaxel например.

Конвенционалната десенсублизация се осъществява чрез покачване на т.нар. интравенозна скорост на инфузия (*Kin*), която е фармакокинетичен показател. Дефинира се като желана скорост (в милилитри за час или капки за минута), при която едно лекарство трябва да се прилага за постигане на равновесно състояние на фиксирана доза с доказана терапевтична ефективност. Изчислява се като стационарна концентрация в плазмата (*Css*), умножена по клирънса (*Cl*): $Kin = C_{ss} \times Cl$.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА

Определение. Екстравазацията на парентерални противотуморни разтвори се дефинира като инцидентно изтичане на лекарствено вещество от технически определения му участък (вена) в околните тъкани, причинявайки увреждания. В зависимост от химическия състав на екстравазата степента на тъканни нарушения може да варира от лека кожна реакция до тежка некроза.

Типове екстравазации. Според потенциала си да причиняват увреждане на тъканите противотуморните лекарства се групират в три категории: невезикантни, иританти и везикантни. Невезикантите (*bleomycin, gemcitabine, methotrexate, pemetrexed*, моноклонални антители) не причиняват улцерации, рядко водят до остра реакция или прогресираща некроза. Иритантите, от своя страна (*etoposide, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, ifosfamide, carmustine, dacarbazine, mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin*), причиняват само болка в местото на инжектиране и вената (със или без възпаление), но в много голямо количество могат да имат и улцерогенен потенциал. Везикантите (антрациклини, алкилиращи агенти, винка-алкалоиди и таксани) причиняват везикули, разязвявания и често се манифестират с по-сериозни странични ефекти на тъканна деструкция и некроза.

Клинично представяне. Началните симптоми на екстравазация се манифестират веднага след нарушение на целостта на кръвоносен съд. В зависимост от агента признаците са дискомфорт или болка, която варира от лека до силна (изгаряща) и може да се последва от зачервяване и локален оток. Еволюцията на началните симптоми се различава значително при иританти и везикантни: последните имат потенциал за сериозни тъканни увреждания, започващи с възпаление и везикули и прогресиращи до язви и некротични лезии.

Терапевтично поведение. При регистриране на екстравазация незабавно се започват мероприятия по алгоритъм, включващ 15 стъпки.

1. Спри незабавно инфузията/инжекцията; остави венозния достъп на мястото му.
2. Уведоми лице с опит в боравенето с цитостатици.
3. Поставете стерилни ръкавици.
4. Разчлени инфузионната система или спринцовка от венозния достъп (венокат, игла).
5. Маркирай мястото на екстравазация с водоустойчив маркер.
6. Съчлени петкубикова спринцовка към венозния достъп и аспирирай от цитостатика, колкото е възможно. Не упражнявай натиск върху областта на екстравазация, докато правиш това. Имай на разположение допълнителна спринцовка и съд за инфилтрирани отпадъци. Затвори венозния достъп с тапичката му.

рирай от цитостатика, колкото е възможно. Не упражнявай натиск върху областта на екстравазация, докато правиш това. Имай на разположение допълнителна спринцовка и съд за инфилтрирани отпадъци. Затвори венозния достъп с тапичката му.

7. С еднокубикова спринцовка аспирирай всички подутини, образувани в областта на екстравазацията. Използвай нова стерилна игла за всяко убождане.
8. Повдигни и имобилизирай засегнатия крайник.
9. Консултирайте се с таблицата за специфичните антидоти (**Табл. 1**). Приложи антидота през венозния достъп, ако още е на мястото му. Ако венозният достъп е снет, или ако е показано инфилтриране на поразения участък, приложи антидота по-дълбоко в звездообразна форма – от периферията към центъра на областта на екстравазация.
10. Ако е налице слаб кожен еритем, приложи два пъти дневно намазване с *Hydrocortisone* 1% крем.
11. Покрийте участъка на екстравазация със стерилна марля и я фиксирайте с лейкопласт.
12. С изключение на екстравазации от винка-алкалоиди, в продължение на три дни поставете върху поразения участък пакетче с лед – 4 пъти дневно за по 15 минути.
13. В случай на екстравазация от винка-алкалоиди и *etoposide* поставете върху поразения участък пакетче с топла вода – еднократно в продължение на 60 минути.
14. Документирайте екстравазацията в историята на заболяване.
15. Внимателно наблюдавайте мястото на екстравазация и при поява на тъканна некроза консултирайте с пластичен хирург за оперативно отстраняване на некротичните тъкани.

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ¹³

I. Епидемиология

По статистически данни на Световната здравна организация (WHO, СЗО) от 2008 г. в света са установени нови 12 667 470 случая на онкологични болести. Според Националния раков регистър през 2009 г. в България са установени 34 712 нови случая, като коефициентът на нарастване е 1.5 в сравнение с 1993 г. Честотата на онкологичната болка при различни локализации и стадии на болестта доказват различия, зависещи от вид на карцином, провеждано противотуморно лечение и стадий. Ако 59% от болните с противотуморно лечение изпитват болка, след завършването му тя е налице само при 33% от тях. С напредване на болестта нараства броят на болни, при които болката е водещо оплакване – 69% от пациенти с метастатична болест изпитват болка и тя е водещо оплакване при над 95% от болните в последните седмици и дни на живота им. Въпреки това проучванията от редица европейски страни доказват, че болката не е лекувана адекватно при 56-82.3% от случаите.

¹³ Разделът е консенсусно становище на Българско онкологично дружество и Българско научно медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология.

Таблица 1. Правила за оценка на онкологичен пациент с болка.

Оценка и повторна оценка на болка
Причини, начало, вид, място, продължителност, интензивност, облекчаване и времеви характеристики на изпитвана болка.
Наличие на отключващи фактори, белези, знаци и симптоми, свързани и произтичащи от болката.
Прилагани аналгетици, тяхна ефективност и способност на болния да толерира назначено лечение.
Оценка и повторна оценка на пациент
Оценка на клиничен статус чрез общомедицински клиничен и специализиран неврологичен преглед и специфични диагностични (образни, биохимични и лабораторни) изследвания.
Наличие или влияние на болката върху ежедневието на пациента – работоспособност, социален живот, сън, почивка, апетит, сексуална годност и настроение.
Влияние на онкологичната болест и лечението ѝ върху физическото, психологическото и социалното състояние на болния.
Наличие на болногледач (лице, най-често член на семейството, ангажирано с грижи за болния), психологичен статус, степен на осведоменост за болестта, наличие или отсъствие на тревожност и депресия; социална среда, наличието на суицидни мисли и идеи, качество на живот, духовни нужди и тревоги.
Наличие и интензивност на белези, физически и емоционални симптоми, свързани с онкологичната болест, наличие или отсъствие на синдроми, характерни за онкологична болка.
Оценка на общо състояние (пърформанс статус).
Специално се разпитва за наличие на опиоидофобия (оценява се склонност на болния да спазва назначено аналгетично лечение).
Лекуващият лекар трябва да оцени и при нужда да преоцени възможностите и способностите си да комуникира и информира пациента и семейството му.
Изясняване на нуждите на болния и семейството му.

Таблица 2. Международни валидирани инструменти за оценка на болка.

Международни валидирани скали	
Визуална аналогова скала	
Няма болка _____ Непоносима болка	10 cm
Вербална скала	
Няма болка	0
Много лека	1
Лека	2
Умерена	3
Силна (интензивна)	4
Много силна (непоносима)	5
Цифрова скала	
Няма болка 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Непоносима болка	

Оценката и лечението на болката, изпитвана от пациенти с онкологични болести, е от първостепенно значение във всеки стадий на болестта. Въпреки това тя продължава да бъде неадекватно контролирана и лекувана.

II. Класификация на онкологична болка

Онкологичната болка се разделя по следните признаци: (1) според протичането във времето, т.е. класификация по време; (2) според патологични промени, участващи във формирането и възприемането, т.е. класификация по патофизиологичен механизъм; (3) според причини, довели до възникване, т.е. класификация според етиологична причина.

II.1. Класификация по време

Остра болка. Най-често се дължи на остро настъпило нараняване или болест и има ясно и добре определено начало. В повечето случаи е ограничена във времето и продължава до излекуването. Характеризира се със свръхактивност на симпатиковия отдел на вегетативната нервна система – тахикардия, тахипнея, изпотяване, хипертония, преbledняване на кожата, разширени зеници и др. При онкологични пациенти острата болка се възприема като тласък на основната болест.

Хронична болка. При нея липсва отключващ момент и продължава повече от две седмици. Характеризира се с постепенно развитие, трудно определимо начало и непрекъснато нарастваща интензивност. Хроничната болка няма защитна роля. Симптоми на

свърхтонус на симпатиковата нервна система не са типични за хроничната болка. Водещи са депресия, отчуждение, промени в личността, безсъние, анорексия, апатия и летаргия. В повечето случаи хроничната болка е израз на прогресия на болестта, влошена прогноза и намалената продължителност на живот.

Инцидентна (пробивна) болка. Тя е пристъп на епизодична, инцидентна болка, която „пробива“ доброто основно обезболяване. Изискване за инцидентна болка е наличие на основна такава, която е контролирана с редовен прием на опиоидни аналгетици. Пробив-

ната болка значително влошава качеството на живот и води до нарастване на общото страдание.

II.2. Класификация по патофизиологичен механизъм

Ноцицептивна болка. Получава се при механично, термично или химично дразнене на терминалните окончания на сетивни нерви и на специфични рецептори за болка (ноцицептори), разположени в тъкани и органите. Нервните пътища, провеждащи импулсите за болка, са интактни. В зависимост от разположението на ноцицеп-

Таблица 3. Категоризиране на онкологична болка и избор на правилен аналгетик.

Аналгетична стъпка на СЗО	Интензивност на болката (оценка по NRS)	Аналгетик на избор
Първо стъпало (лека болка)	< 3 / 10	Paracetamol или НСПВС
Второ стъпало (лека към умерено интензивна болка)	3 - 6 / 10	Слаб опиоид ± paracetamol и/или НСПВС
Трето стъпало (умерена към силна и непоносима болка)	> 6 / 10	Силни опиоидни аналгетици ± paracetamol и/или НСПВС

Съкращения: Бал NRS – Цифрова скала за оценка; СЗО – Световна здравна организация; НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства.

торите болката се разделя на: (i) соматична (в кожа, подкожие, фасции, мускули, сухожилия и периост); (ii) висцерална (във вътрешни органи).

Невропатична болка. Дължи се на увреждане на периферни или централни нервни структури. Клинично се проявява като парене, тръпнене, стрелкане (електрически ток) или мравучкане (пробождане с игли) в зони на променена сетивност. В зависимост от ангажираните нервни структури бива: (i) централна (структурите на ЦНС); (ii) периферна (периферни структури на нервни сплетения и отделни нерви).

Симпатикова болка. Тя е следствие на увреждане на тъкани и инервиращите ги симпатикови нерви. Болните се оплакват от пареща болка и алодиния, подобна на геаферентната болка, но с променена симпатикова функция в засегнатите зони – вазомоторни промени (зачервяване, побледняване, оток, разлика в температура, судомоторни и трофични промени). Най-често се среща при злокачествени тумори в малък таз и метастази в шийни лимфни възли.

II.3. Етиологична класификация

Онкологичната болка се разделя на: (i) предизвикана от самата болест (инфилтрация от тумор на околни тъкани и органи, притискане и прорастване към нервни окончания, нерви и нервни сплетения, запушване и разтягане на кухи органи, деструкция и разрушаване на тъкани); (ii) свързана с лечение на болестта (диагностични процедури, оперативно и противотуморно лечение); (iii) следствие на болестта, но непредизвикана от самия тумор (при запек, предизвикан от опиоиди, миофасциални болки, рефлукс-езофазит, спазми на пикочен мехур след катетеризация, постхерпетична невралгия и др.); (iv) непредизвикана и несвързана с тумора и лечението му (съществуващи артрити и артропатии, исхемична болест на сърцето, периферни съдови болести и др.).

III. Оценка на пациенти с онкологична болка

На **Табл. 1** са показани правилата за точна и пълна оценка на пациент с онкологична болка. Първа и най-важна стъпка към ефективно и индивидуализирано лечение е правилна и редовна самооценка, извършвана от болния и докладвана на лекуващия екип, за интензивност и характер на изпитвана болка и ефективност от провеждано лечение. Най-често се използват стандартизирани скали: (i) Вербална скала за оценка (Verbal Rating Scale, VRS), (ii) Цифрова скала за оценка (Numerical Rating Scale, NRS) и (iii) Визуално-аналогова скала (Visual Analog Scale, VAS).

Препоръчва се интензивността на болката и резултатите от провежданото лечение да се оценяват редовно като се използва една от посочените стандартизирани скали. Препоръчва се изследването на всички компоненти, изграждащи и повлияващи изпитването от пациента страдание, например психосоциален дистрес, да се вземат предвид и да бъдат правилно оценени.

IV. Принципи за лечение на онкологична болка

Препоръчва се болните да бъдат информирани за възможна поява на болка и за методите на нейното лечение. Те трябва да бъдат окуражавани да играят активна роля в лечението на изпитваната от тях болка.

При лечение на хронична болка е препоръчително аналгетиците да се назначават и приемат от редовно „по часовник“. Не се препоръчва приемането на аналгетичните лекарства да бъде „при нужда“.

Приемането на аналгетични лекарства през устата се препоръчва като метод на първ избор.

Появата на пробивна онкологична болка трябва да се очаква и предвижда. За целта се препоръчва назначаване на т.нар. „спасителна доза“ обезболяващ медикамент, която да се прилага при необходимост, извън обичайното аналгетично лечение.

Таблица 4. Избрани НСПВС, приложими за лечение на онкологична болка – първо стъпало на СЗО.

Вещество	Широко разпространени форми и грамаж	Време до начало на действие (минути)	Предупреждения	Максимална дневна доза
Acetaminophen (paracetamol)	Табл., супозитории 500-1000 mg	15-30	Хепатотоксичност	4 x 1000 mg
Acetysal	Табл. 500-1000 mg	15-30	ГИТ токсичност, алергия, инхибитор на тромбоцити,	3 x 1000 mg
Ibuprofen	Табл. 200-400-600 mg, 800 mg с модифицирано освобождаване, топикални гелове	15-30 ; 120+	ГИТ и ренална токсичност	4 x 600 mg; 3 x 800 mg модифицирано освобождаване
Ketoprofen	Табл. 25-75 mg; табл. 100-150-200 mg с модифицирано освобождаване	30+	ГИТ и ренална токсичност	4 x 75 mg; 2 x 200 mg
Diclofenac	Табл. 25-50-75 mg; табл. 100 mg с модифицирано действие	30-120	ГИТ и бъбречна токсичност	4 x 50 mg; 2 x 100 mg
Mefenamic Acid	Канс. 250-500 mg	30+	ГИТ токсичност бъбречна токсичност	4 x 500 mg
Naproxen	Табл. 250-375-500 mg	30+	ГИТ и бъбречна токсичност	2 x 500 mg
Metamizole*	Табл. 500 mg; сол. 500 mg/ml; амп. 1000 mg/2 ml	15-30	ГИТ и нефротоксичност, левкопения и агранулоцитоза, синдром на <i>Lyell</i>	4-6 x 500-1000 mg

* Metamizole не е част от правилата на ESMO; ГИТ – гастроинтестинален тракт; СЗО – Световна здравна организация

Таблица 5. Сравнение на избрани опиоидни аналгетици от второ стъпало на аналгетичната стълба на СЗО.

Вещество	Форми и грамаж	Относителна ефективност спрямо <i>morphine</i>	Продължение на ефект (часове)	Максимална дневна доза	Стартова доза без предварителна подготовка
Dihydrocodeine	Модифицирано освобождаване табл. 60-90-120 mg	0.17	12	240 mg	60-120 mg
Codeine	Табл. 15-30-60 mg	0.1-0.2	4-6	360 mg	15-60 mg
Tramadol	Канки 100 mg/ml; табл. 50 mg; модифицирано освобождаване 100-150-200 mg	0.1-0.2	2-4 12	400 mg 400 mg	50-100 mg

V. Доза, вид и път на приемане на аналгетични лекарства

Видът и дозата на лекарствата зависят от интензивността на болката (**Табл. 3**) и трябва да бъдат коригирани, за да се получи баланс между облекчаване и поява на нежелани странични ефекти. „Спасителната доза“, която се назначава в случай на нужда, се получава от подходящо изчислена дневна доза. Алтернатива на оралния път за прилагане трябва да се търси тогава, когато болните не са в състояние да приемат аналгетици поради неконтролирано повръщане, дисфагия, чревна непроходимост, когнитивни нарушения, странични ефекти и в случаи, когато е налице лош контрол на болката и се налага ускорено титриране на дозата. Препоръчително е лекарственото лечение на онкологична болка да започне с аналгетичен медикамент, показан от аналгетичната стълба на СЗО, като подходящ за интензивността ѝ. За лечение и контрол на лека болка се препоръчват неопиоидни аналгетици като *paracetamol (acetaminophen)* или НСПВС. Прилагане на НСПВС значително превъзхожда плацебо при еднократно

приложение. Няма доказателства, подкрепящи превъзходство на един или друг представител на НСПВС по отношение на аналгетичен ефект или безопасността. Продължителна употреба на НСПВС или на циклооксигеназа-2 (COX-2) селективен инхибитор налага внимателно и периодично проследяване поради възможност от поява на токсичност като кървене от гастроинтестиналния тракт, тромбоцитна дисфункция и бъбречна недостатъчност. Въобще *paracetamol* и/или НСПВС са ефективни при лечение на болка от всякаква интензивност поне за кратко време и при липсата на противопоказания.

Болни с умерена болка се лекуват с комбинирани медикаменти, съдържащи най-често *paracetamol*, *acetysal* или НСПВС и слаб бързо действащ опиоиден аналгетик, като *codeine*, *dihydrocodeine*, *tramadol* или *propoxyphen* (**Табл. 4, 5**). При употребата на медикаменти от второ стъпало на аналгетичната стълба на СЗО има няколко спорни аспекта. На първо място се критикува липсата на категорични доказателства за ефективност на слаби опиоиди. Друго ограничение е т.нар. таван на дозата, надвишаването на

Таблица 6. Сравнение на избрани опиоидни аналгетици, използвани за лечение на интензивна болка (трето стъпало на аналгетичната стълба на СЗО).

Вещество	Път на прилагане	Относителна ефективност спрямо орален <i>morphine</i>	Максимална дневна доза	Стартова доза без пре-варителна подготовка
<i>Morphine sulfate</i>	Орален	1	Без горна граница ^б	20-40 mg
<i>Morphine</i>	I.V., S.C.	3	Без горна граница ^б	5-10 mg
<i>Oxycodone</i>	Орален	1.5-2	Без горна граница ^б	20 mg
<i>Hydromorphone</i>	Орален	7.5	Без горна граница ^б	8 mg
Трансгермален <i>Fentanyl</i>	ТДС	+4 ^с	Без горна граница ^б	12 mcg/h ^д
<i>Buprenorphine</i>	Орален	75	4 mg	0.4 mg
<i>Buprenorphine</i>	I.V.	100	3 mg	0.3-0.6 mg
<i>Buprenorphine трансгермален</i>	ТДС	+4 ^с	140 mcg/h	17.5-35 mcg/h
<i>Methadone</i>	Орален	4-8-12 ^е	Без горна граница ^б	10 mg
Nic <i>Morphine</i>	Орален	1	20 mg	5 mg
Nic <i>Morphine</i>	I.V.	3	20 mg	5 mg

^а относителната ефективност варира значително в данни, публикувани в литературата и между отделните пациенти. Това налага преминаване от един опиоид към друг да се извършва внимателно и при редуциране на дозата на новоназначения опиоид.
^б максималната доза зависи от развитието на тахифилаксия
^с калкулира се с конверсия от mg/d в mcg/h.
^д не е обичайно да бъде използван като първи опиоиден аналгетик. Предложената доза от 12 mcg/h отговаря на доза от 30 mg орален *morphine sulfate* за ден.
^е фактор за преизчисляване = 4 за дневна доза на орален *morphine* под 90 mg/24h, фактор на конверсия = 8 при дневна доза на орален *morphine* 90-300 mg/24h и фактор на преизчисляване 12 при дневна доза на орален *morphine* над 300 mg/24h.

която не води до подобряване на аналгезията, но до значително нарастване на нежелани странични ефекти. Много автори предлагат отпадането на второ стъпало за сметка на по-ранно прилагане на *morphine* в по-малки дози.

За лека до умерена по интензивност онкологична болка се препоръчва прилагане на слаби опиоидни аналгетици в комбинация с *paracetamol* и/или НСПВС. Като алтернатива на слабите опиоиди влизат в съображение прилагане на малки дози силни опиоидни аналгетици в комбинация с НСПВС и/или *paracetamol*.

Силните опиоидни аналгетици (Табл. 6) са в основата на лекарственото лечение на интензивна онкологична болка. Най-често използвани в Европа са *morphine*, *methadone*, *oxycodone*, *hydromorphone*, *fentanyl*, *alfentanil*, *buprenorphine*, *heroin* *levorphanol* и *oxymorphone*. Няма убедителни доказателства за превъзходство на другите опиоидни аналгетици над *morphine* по отношение на ефективност и поносимост.

За лечение на интензивна онкологична болка като медикамент на първи избор се препоръчва орален *morphine*.

При пациенти, при които е необходимо бързо титриране на дозата, се предпочита парентерален път на приложение – субкутанен и/или венозен. При парентерално приложение еквивалентната дневна доза е равна на една трета от приеманата през устата. При преминаване от орално към парентерално приложение дневната доза на орален *morphine* трябва да се раздели на три, за да се получи дневната еквивалентна парентерална доза, но може да се наложи допълнително титриране както в посока към увеличаване, така и обратно.

При конверсия от орален към парентерален *morphine* се препоръчва

относителната еквивалентна мощ да варира между 1:2 и 1:3.

Силните опиоиди могат да се комбинират и да се прилагат едновременно с неопиоидни аналгетици (първо стъпало от стълбата на СЗО).

При наличие на увредена бъбречна функция опиоидните аналгетици следва да се прилагат внимателно при редуцирана доза и удължен интервал. Най-безопасен е *buprenorphine* и е опиоиден аналгетик на избор при болни с хронична бъбречна недостатъчност от степен IV (очаквана гломерулна филтрация под 30 ml/min).

Опиоидната ротация (преминаване от един опиоид към друг от същото аналгетично стъпало) е прием, целящ да подобри контрола на болката и/или да възстанови поносимостта към медикамента (медикаментозен толеранс). Независимо че липсват убедителни данни, подкрепящи опиоидната ротация, преминаването от един опиоид към друг е утвърдена клинична практика.

VI. Интервали на прилагане и титриране на доза

Дозите на опиоидните аналгетици се титрират така, че да се постигне максимално бърз желан ефект. Титрирането е процес, при който дозата се променя бързо с цел да се определи тази, при която се постига най-добър аналгетичен ефект при приемливи ниво на нежелани странични ефекти (Табл. 6).

Спасителната доза за контрол на пробивна болка обичайно се равнява на 10-15% от общата дневна доза на опиоидния аналгетик. В случай, че са необходими повече от четири спасителни дози за денонощие, следва да се ревизира и адаптира базовото обезболяване с бавно действащи опиоиди. За постигане на контрол над пробивна болка се предпочитат опиоидни аналгетици с бързо начално дейст-

Таблица 7. Избрани адювантни медикаменти за лечение на невропатична болка.

Вещество	Широко разпространени форми и грамаж	Лекарствена група	Седиращо действие	Вариране на дневните дози (mg)
<i>Amitriptyline</i>	Табл. 25-50 mg	Антидепресант	+++	50-200
<i>Clomipramine</i>	Табл. 10- 75 mg	Антидепресант	(+)	50-200
<i>Nortriptyline</i>	Табл. 10-25 mg	Антидепресант	+	50-22
<i>Fluoxetine</i>	Табл. 20 mg	Антидепресант	+	20-80
<i>Duloxetine</i>	Табл. 30-60 mg	Антидепресант	+	60-120
<i>Carbamazepine</i>	Табл. 200-400 mg	Антиконвулсант	+	400-1600
<i>Gabapentin</i>	Табл. 200-300-400-800 mg	Антиепилептик	+	900-3600
<i>Pregabalin</i>	Табл. 25-50-75-100-150-200-300 mg	Антиепилептик	+	150-600
<i>Haloperidol</i>	Канки, табл., ампули	Невролептик	+	3-20
<i>Chlorpromazine</i>	Канки, табл., ампули, супозитории	Невролептик	+	25-200

вие и кратка продължителност на ефекта. След завършване на периода на титриране се преминава към прилагане на бавно действащи опиоиди.

Препоръчва се индивидуалното титриране на дневна аналгетична доза да се извършва чрез прилагане на бързо действащ (конвенционален) *morphine* при спазване на интервалите на неговото приемане – на всеки 4 часа, а също и да се предвиди и осигури т.нар. спасителна доза аналгетик (която да се прилага на всеки час) за лечение на пробивна болка. Дозата на редовно приемания бавно действащ (с контролирано във времето освобождаване) опиоид трябва да се определи, като се вземат предвид общото количество опиоиден аналгетик, приложен като спасителни дози при появата на пробивна болка.

VII. Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение

При хронично опиоидно лечение се наблюдават различни странични ефекти като запек, гадене, повръщане, ретенция на урината, пруритус, токсичност по отношение на централна нервна система, изразяваща се в сънливост, когнитивни нарушения, объркване, халюцинации, миоклонични гърчове и хипералгезия. Намалването на дозата може да облекчи рефрактерните на лечение странични ефекти. Редукцията ѝ може да се осъществи или чрез прилагане на ко-аналгетици, или с прилагане на алтернативен подход на лечение – провеждане на нервни блок или лъчелечение. Други стратегии включват продължителното прилагане на антиеметици (при повръщане), лаксативни средства (при запек), големи транквилизатори (при объркване) и психостимуланти (при сънливост). *naloxone* е кратко действащ венозен опиоиден антагонист, който е в състояние бързо да антагонизира ефекта и симптомите при свръхдозироване на опиоиден аналгетик.

VIII. Лъчелечение

Лъчелечението има специфична и важна роля при облекчаване на болки, предизвикани от костни метастази, при премахване на туморна

компресия върху нервни структури и при мозъчни метастази. Прилагането на радиоизотопи за контрол на онкологична болка е ефективно при костни метастази от рак на млечна жлеза и белодробен рак.

При всяка трудна за контрол с лекарства болка от костни метастази се препоръчва консулт с лъчетерапевт за провеждане на екстракорпорално лъчелечение и приложение на радиоизотопи.

IX. Приложение на бифосфонати при костна болка

Бифосфонатите са част от стандартната терапия за лечение на хиперкалцемиа и за предотвратяване на скелет-свързаните усложнения при онкологични болести. Има достатъчно доказателства в подкрепа на обезболяващ ефект при пациенти с костна болка в следствие на метастази в кости. Въпреки това назначаването им не трябва да се приема като алтернативно на лечение с аналгетици. Бифосфонатите се препоръчват като част от терапевтичния режим при пациенти със или без болка от метастатична костна болест.

X. Лечение на невропатична и резистентна болка

Когато болката не се контролира ефективно с помощта на медикаментозни средства, може да бъде повлияна от прилагане на инвазивни анестезиологични или неврохирургически методи. Ограничен брой доказателства подкрепят прилагането на субанестетични дози *ketamine* при непоносима болка. Невропатична болка може да не се контролира ефективно само с помощта на опиоидни аналгетици. Трициклически антидепресанти и протиепилептични лекарства също могат да бъдат ефективни. Ролята на антиконвулсанти при лечението на невропатична болка визира място на *gabapentine* и други представители от тази група. Неопиоидни или опиоидни аналгетици могат да се комбинират с трициклически антидепресанти и/или с антиконвулсанти (Табл. 7). При притискане на нервни структури добър ефект се получава от прилагане на стероиди. *Lidocaine* и неговия орален аналог *mexiletine* са по-ефективни в сравнение с пла-

цебо при намаляване на интензивност на невропатична болка. При болни с невропатична болка се препоръчва лечение или с трициклически антидепресант или с антиконвулсант при мониториране за развитието на нежелани странични ефекти.

XI. Рефрактерна болка в края на живота

Около 53-70% от пациентите с болка изискват промяна на пътя на прилагане на опиоидни аналгетици в последните месеци и часове преди настъпването на смъртта. Тогава болката се определя като рефрактерна (трудна за лечение). В тази ситуация палиативното седирание може да бъде единствена възможност. Често прилагани медикаменти са опиоидни аналгетици, невролептици, бензодиазепини, барбитурати и *propofol*. Налага се титриране на дозата. Задължителна е непрекъснатата оценка на изпитването от болния страдание по време на процеса на седирание.

ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Оценката на лечебния отговор при злокачествени солидни тумори се осъществява в четири категории: (1) пълна ремисия (CR), (2) частична ремисия (PR), (3) стабилна болест (SD) и (4) прогресираща болест (PD). Дефинирането на тези категории става по стандартизиран алгоритъм, изработен от Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC), Националният ракови институт на САЩ (NCI) и Националният ракови институт на Канадската група за клинични изпитвания. Документът, наречен Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST), се използва в последното му осъвременяване от януари 2009 г.

I. Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект

За оценка на лечебен ефект се използват някои техники за образна диагностика: компютър-томография (КТ), ядреномагнитно-резонансна томография (ЯМР), позитрон-емисионна томография/компютър-томография (PET/CT) и много рядко – конвенционална рентгенова графия (при рак на бял дроб). При хепатоцелуларен рак, както и теморотропен радиофармацевтик (*Ostreoscan*) в условията на гама спект. и невроендокринни тумори се препоръчва оценка с трифазна КТ. Особено внимание се обръща на случаи, когато една и съща туморна лезия може да изглежда с различен размер или от различен тип. Това би могло да се случи, когато измерването на прицелни лезии се осъществява с образна техника, различна от предшестващата, или при неприцелни лезии. Ако при първоначално верифициране на гадена туморна локализация е доказана диагностична стойност на КТ, осъществена като част от PET/CT, по-нататък за измервания по RECIST може да се използва самостоятелна КТ. Методът на ЯМР притежава отличен контраст, пространствена и времева резолюция, обаче съдържа много показатели, които значително повлияват върху качеството на изо-

бражението, видимостта на лезията и измерването ѝ. Не се препоръчва ЯМР при тумори на гръден кош.

II. Изходно измерване на тумори

Преди започване на лечение туморните лезии трябва да бъдат точно измерени с поне един размер (отбелязва се най-дългият диаметър в равнината на измерване) с минимална величина от: (i) 10 mm на КТ (независимо от типа на скенера) и ЯМР (не по-малко от два среза и минимум от 10 mm); (ii) 20 mm на конвенционална рентгенова графия (ако лезията е ясно определена и е заобиколена от аериран бял дроб). Най-дългите диаметри се сумират в т.нар. сбор от най-дълги диаметри (SLD).

II.A. Неизмерими лезии

Туморните лезии се считат за неизмерими, ако включват: (i) лептоменингеални болести, асцит, плеврален или перикарден излив, възпалителен рак на гърда, лимфангит на кожа или бял дроб, абдоминални маси (коремна органомегалия, определена физикално, която не може да се измери с възпроизводими образни техники); (ii) отстранени костни и кистични лезии; (iii) добавена органомегалия.

II.B. Оценка на лимфни възли

За оценка на лимфен възел се формулират следните определения: (i) нормален – къса ос < 10 mm; (ii) измерим (прицелен) – къса ос ≥ 15 mm; (iii) неизмерими – къса ос 10-15 mm. Прицелният възел се измерва по късата ос (перпендикулярна на най-дългия диаметър), която е по-възпроизводима и предсказваща за злокачествена болест. Късите оси на прицелните лимфни възли могат да бъдат добавени към SLD.

II.C. Измерване на костни лезии

Литични костни лезии с разграничима мекотъканныя съставка, оценени с КТ или ЯМР, може да се считат за измерими, ако мекотъканныя компонента отговаря на дефиницията за измеримост, описана по-горе. Бластните костни лезии са неизмерими.

II.D. Кистични лезии

Лезии, отговарящи на рентгенографски критерии за прости кисти, не трябва да се разглежда като злокачествени (нито измерими, нито неизмерими). Неопределеното рентгенографско описание за „кисти“ следва да се приема за неизмерими лезии. Находката за „кистична лезия“, считана за кистична метастаза, може да се определи за измерима, ако отговаря на определението за измеримост. Въпреки това ако при един и същ пациент е налице и некистична лезия, последната трябва да бъде предпочетена за обект на оценка.

II.E. Лезии, предварително третиран локално

Туморни лезии, разположени в предварително облъчвана област или в област, подложена на различни локорегионални терапии,

обикновено не се считат за измерими, освен ако не е доказана прогресия в тях.

II.F. Лезии, твърде малки за измерване

Всички прицелни лезии (нодални и ненодални), отчетени преди началото на лечението, трябва да бъдат актуално измервани при всяка последваща оценка, дори когато са много малки (например 2 mm). Обаче ако при КТ-изследване прицелните лезии са толкова слаби и неясни, че рентгенологът не може да определи точен размер и ги описва като „твърде малки за измерване“, те по подразбиране трябва да бъдат приети със стойност 5 mm.

II.G. Фрагментирани и конfluиращи лезии

Когато ненодални лезии са фрагментирани, трябва да се сумират най-дългите диаметри на отделните фрагменти, за да се изчисли сборът на прицелната лезия. По същия начин, когато лезиите конfluират, измерва се сборът от диаметрите на всяка отделна лезия. Ако лезиите се сливат така, че са неразличими, векторът на най-дългия диаметър би следвало да илюстрира максималния диаметър на „слятата лезия“.

III. Документиране на изходни прицелни лезии

За прицелни следва да бъдат определени най-много до пет лезии (максимум по две лезии за орган), които се приемат като представителни за всички участващи органи. От тях се изчислява SLD. В някои случаи най-голямата лезия не се поддава на възпроизводимо измерване и тогава се избира следващата по големина лезия, която може да се оценява възпроизводимо.

IV. Документиране на неприцелни лезии

Възможно е да бъдат описани множество неприцелни лезии, ангажиращи един и същ орган под форма на единствен общ обект (например „няколко уголемени тазови лимфни възли“ или „множествени чернодробни метастази“).

V. Нови лезии

Откриването на нови лезии трябва да бъде недвусмислено, т.е. да не се дължат на разлики в сканиращите техники, на смяна в образните подходи или на нетуморни изменения. Това е особено важно, когато изходните прицелни лезии показват частична или пълна ремисия. Всички съмнителни случаи трябва да бъдат повторно оценявани. Недвусмислени нови лезии са тези, които се наблюдават в анатомична област, незасегната в началото на лечението.

Ако при установяване на частична ремисия или стабилна болест дадена лезия изчезва и се появява отново в по-късно време, тя трябва да продължи да бъде измервана. В този случай отговорът ще зависи от състоянието на други лезии, а размерът на въпросната лезия трябва да бъде включен в SLD. При отчитане на пълна ремисия повторната поява на лезия се счита за прогресия. В действителност повечето лезии не „изчезват“, а не могат да се визуализират, защото са извън

разделителната способност на изобразяващата техника.

VI. Определение за пълна и частична ремисия

При наличие на изходни прицелни лезии пълна ремисия (CR) се приема тогава, когато се удостовери тяхното пълно изчезване. Всички патологични лимфни възли (независимо дали са обект, или не) трябва да показват снижение на късата ос до < 10 mm (сборът не може да бъде 0, ако има прицелни възли).

При наличие на изходни неприцелни лезии CR се приема тогава, когато се удостовери тяхното пълно изчезване и нормализиране на серумното ниво на туморните маркери. Необходимо е всички лимфни възли да са с непатологичен размер (къса ос < 10 mm).

Частична ремисия (PR) се дефинира като снижение на SLD на изходните прицелни лезии $\geq 30\%$.

Когато липсва PR и няма прогресия, лечебният отговор се определя като стабилна болест (SD): персистиране на една или повече прицелни (или неприцелни) лезии и/или поддържане на ниво на туморен маркер над нормални граници.

VII. Определение за прогресираща болест

При наличие на изходни прицелни лезии прогресираща болест (PD) се приема тогава, когато е налице увеличение на SLD $\geq 20\%$ спрямо надира (най-ниския сбор от диаметри, измерен от началото на лечението) и нарастване минимум с 5 mm над него.

Когато сборът е много малък, нарастване в рамките на допустима грешка в измерването (2-3 mm) може да доведе до увеличение с 20%. Затова се налага дефиниране на понятието *недвусмислена прогресия*. Недвусмислена прогресия на съществуващи неприцелни лезии се определя тогава, когато: (i) общото влошаване на болестта е толкова значително, че дори при наличие на SD или PR в прицелните лезии, общият туморен товар е увеличен достатъчно, за да се наложи прекратяване на лечението; (ii) при липса на измерима болест промените в неизмеримите лезии са сравними с измеримо нарастване и изискват приемане на прогресия; (iii) пример за таква нарастване е увеличение на плеврален излив от „следи“ до „голям“, което представлява нарастване на наличния лимфангит от локализиран до широко разпространен.

VIII. Оценка с PET/CT

Понякога е уместно при оценка на прогресия да се използва FDG-PET, като допълнение на КТ. Негативна начална PET с положителна PET при проследяване е критерий за прогресия, основана на нова лезия. Липса на PET-изследване преди лечение и положителна PET при проследяване показва следните възможности: (i) ако положителна PET при проследяване съответства на нова локализация на болестта, това е прогресия; (ii) ако положителна PET при проследяване не потвърждава нова локализация на болестта, необходимо е допълнително КТ-изследване, за да се определи дали има истинска прогресия в дадена област (ако е така, дата на прогресия ще бъде датата на първата абнормна PET); (iii) прогресия липсва, ако

положителна PET при проследяване отговаря на предварително съществуваща локализация на болестта, която не прогресира на анатомично изображение.

IX. Липса на оценка

Когато липсва образно измерване в определен момент от време, пациентът и/или лечебният ефект се категоризират като неоценени (NE). Ако са направени измервания само на част от лезиите, случаят също се счита за неоценен, освен ако съществува убедителен аргумент, че приносът на липсващите измервания няма да промени оценката на отговора за дадения момент от време.

ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ

1. Предвид множествените парентерални манипулации, за подобряване на качеството на живот на пациентите и за улесняване на работата на медицинския персонал препоръчително е поставяне на постоянен венозен катетър (портакат), за което е уместно да се осигури финансиране от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).
2. При всички болни, за които съществува възможност, се препоръчва включване в клинични изпитвания, което е прието в целия свят като начин на лечебно поведение. Включените пациенти получават най-добри грижи и по отношение на проследяване, и по отношение на лечение – факти, възприети в Европейски съюз и САЩ. В този смисъл, това са най-обгрижените пациенти в клиничната онкология, тъй като са осигурени с най-добро финансиране за допълнителни изследвания и с най-добри стандартни режими за съответната локализация.
3. При някои редки локализации, които не се визират в медицинските стандарти, се използват лекарствени продукти и режими, доказали ефективността си в клиничната практика. Затова системната антитуморна терапия

задължително трябва да се провежда само в специализирани онкологични звена и само от специалисти със съответна квалификация и опит.

4. При редица локализации съществуват валидирани предиктивни биомаркери, които индивидуализират лечението. Препоръчително е рутинното им изследване, тъй като без тях е невъзможно прилагане на най-ефективните терапевтични алгоритми. С оглед оптимизиране и контрол върху това скъпо струващо лечение е уместно изследването на предиктивни биомаркери да се извършва в определени референтни лаборатории и да се финансира от бюджета на НЗОК.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

Проследяването на пациенти със злокачествени солидни тумори включва следните категории: (1) новодиагностицирани болни в ранен стадий, провели хирургично лечение и завършили адювантна химиотерапия и/или лъчелечение; (2) новодиагностицирани болни в авансирал стадий, провели линии на системна терапия и/или лъчелечение с отчитане на стабилна болест или ремисия; (3) новодиагностицирани болни с ранен или авансирал стадий, провеждащи амбулаторно лечение (биологично, ендокринно, имунотерапия и др.); (4) болни с терминални стадии на болестта, показани само за най-добри поддържащи грижи (палиативна терапия при необходимост). Проследяването се осъществява от специалисти, работещи в различните категории онкологични лечебни заведения. Състои се от периодични контролни прегледи (визити), включващи специфични пакети от контролни изследвания. Изследванията при различните локализации на солидни злокачествени тумори и периодите, през които всяко от тях се реализира, са изложени по-долу в таблична форма. Посочените алгоритми на проследяване не са задължителни, имат препоръчителен характер и винаги могат да се модифицират според спецификата на пациента и неговата болест.

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
Карцином на глава и шия	
- Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
- Рентгенограма на синуси/гръден кош	2 месеца
- СТ на синуси, гръден кош	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Кръвна картина	2 месеца
- ASAT, ALAT	2 месеца
- Сер. урея, креатинин	2 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
- Сер. тиреотропен хормон (TSH)	6 месеца
Карцином на гърда	
- Анамнеза и физикално изследване	6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Сонография на коремни органи	6 месеца
- СТ на гръден кош/глава	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Мамография	1 година
- Туморен маркер СА 15-3	6 месеца
- Кръвна картина	6 месеца
- ASAT, ALAT	6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
- Консулт гинеколог	6 месеца
Карцином на бял дроб	
- Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	2 месеца
- Сонография на коремни органи	2 месеца
- СТ на гръден кош и горен абдомен	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Кръвна картина	2 месеца
- ASAT, ALAT	2 месеца
- Сер. урея, креатинин	2 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на хранопровод	
- Анамнеза и физикално изследване	6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Фиброоптична езофагогастроскопия	При необходимост
- СТ на гръден кош, абдомен	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на стомах	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	1 година
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Езофагогастроскопия	1 година
- Кръвна картина	4 месеца
- Сер. витамин В ₁₂	1 година
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Хепатобилиарен карцином	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер AFP	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. билирубин (общ, директен)	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	3 месеца
Аденокарцином на панкреас	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер СА 19-9	6 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- Сер. глюкоза	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. билирубин (общ, директен)	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
Карцином на бъбрек	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	Непосредствено следоперативно, между 2-6 месец от опер. и след това при необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер LDH	6 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
- Серумен калций	6 месеца
Карцином на дебело и право черво	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	1 година
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Колоноскопия	1 година
- Туморен маркер CEA или CA 19-9	4 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на яйчник	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер CA 125	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на маточна шийка и ендометриум	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Консулт гинеколог	6 месеца
- Цитонамазка (Pap-тест)	6 месеца
- Цистоскопия/простоскопия	При необходимост
- Кръвна картина	6 месеца
- ASAT, ALAT	6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на пикочен мехур	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Консулт уролог	3 месеца
- Цистоскопия	3 месеца
- Мехурна цитология/биопсия	3 месеца
- Уринарна цитология	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на простатна жлеза и тестис	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
- Консулт уролог	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	4 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер PSA	3 месеца
- Туморен маркер AFP	3 месеца
- Туморен маркер beta-hCG	3 месеца
- Туморен маркер LDH	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
<p>Легенда: СТ – компютър-томография; MRI – магнитнорезонансна томография; LDH – лактат-дехидрогеназа; ASAT – аспарат-аминотрансфераза; ALAT – аланин-аминотрансфераза; CAE – карциномембрионален антиген; PSA – простатоспецифичен антиген; AFP – алфа-фетопротеин; hCG – човешки хорион-гонадотропин</p>	

ПРИЛОЖЕНИЯ

А. Химиотерапевтични режими и риск за фебрилна неутропения.

Локализация	Категория риск (%)	Режим
Гърда	> 20	AC → docetaxel Docetaxel/trastuzumab Paclitaxel → AC Doxorubicin/docetaxel Doxorubicin/paclitaxel TAC DD/DDG FEC DDG doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide DDG doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel DDG epirubicin/cyclophosphamide
	10-20	AC Doxorubicin/vinorelbine Docetaxel Paclitaxel Capecitabine/docetaxel Cyclophosphamide/mitoxantrone Epidoxorubicin/cyclophosphamide FEC/CEF CMF FEC → docetaxel
	< 10	FEC 90/100 CMF CMF орално Doxorubicin/cyclophosphamide Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel FAC 50 Epirubicin/cyclophosphamide ± Ionidamide
Дребноклетъчен карцином на бял дроб	> 20	ACE Topotecan Topotecan/paclitaxel ICE VICE DDG ACE DDG ICE DDG CAV → PE
	0-20	CAV Etoposide/carboplatin Topotecan/cisplatin CODE
	< 10	CAV → PE Paclitaxel/carboplatin
Недребноклетъчен карцином на бял дроб	> 20	Docetaxel/carboplatin Etoposide/cisplatin VIG
	10-20	Paclitaxel/cisplatin Docetaxel/cisplatin Docetaxel Vinorelbine/cisplatin
	< 10	Paclitaxel/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Gemcitabine/cisplatin

Локализация	Категория риск (%)	Режим
Яйчник	> 20	<i>Docetaxel</i> <i>Paclitaxel</i>
	10-20	<i>Topotecan</i> <i>Carboplatin /docetaxel</i>
	< 10	<i>Paclitaxel/carboplatin</i> <i>Gemcitabine/cisplatin</i>
Хранопровод, стомах	> 20	<i>Docetaxel/cisplatin/5-FU</i>
	10-20	<i>Irinotecan/cisplatin</i> (хранопровод) <i>Epirubicine/cisplatin/5-FU</i> (хранопровод) <i>Epirubicine/cisplatin/capecitabine</i> (хранопровод)
Меланом	> 20	<i>Dacarbazine/cisplatin/vinblastine</i> <i>Dacarbazine/cisplatin/vinblastine/IL-2/IF-alpha</i>
Панкреас	> 20	<i>Gemcitabine/docetaxel</i>
Уротелен	> 20	<i>Paclitaxel/carboplatin</i> MVAC DDG MVAC
Цервикален	> 20	<i>Paclitaxel/cisplatin</i>
	10-20	<i>Cisplatin/topotecan</i> <i>Topotecan</i> <i>Irinotecan</i>
Герминативноклетъчен	> 20	VIP BEP BOP → VIP-B VelP TIP
	10-20	<i>Cisplatin/etoposide</i> BEP → EP
Дебело и право черво	10-20	5-FU/ <i>leucovorin</i> FOLFIRI
	< 10	FOLFOX IFL <i>Irinotecan</i>
Други	> 20	TIC (глава и шия) MAID (сарком)
	10-20	<i>Gemcitabine/irinotecan</i> (панкреасен) <i>Gemcitabine/docetaxel</i> (окултен аденокарцином) <i>Docetaxel</i> (сарком на матка)
	< 10	<i>Doxorubicin/cisplatin</i> (ендометриален) TAP (ендометриален)

Легенда: ДКБК – гребноклетъчен белодробен карцином; НДКБК – негребноклетъчен белодробен карцином; AC – *doxorubicin/cyclophosphamide*; AC→T – *doxorubicin/cyclophosphamide*, следвано от *docetaxel*; ACE – *doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide*; BEP → EP – *bleomycin/etoposide/cisplatin*, следвано от *etoposide/cisplatin*; BOP→VIP-B – *bleo-mycin/vincristine/cisplatin*, следвано от *cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin*; CAV – *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine*; CE, *cyclophosphamide/epirubicin*; CEF – *cyclophosphamide/epirubicin/5-FU*; CMF – *cyclophosphamide/methotrexate/5-FU*; CODE – *cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide*; DD – гозовоплътен; DDG – гозовоплътен с G-CSF; FAC – 5-FU/*doxorubicin/cyclophosphamide*; FEC – *cyclophosphamide/epirubicin/5-FU*; FOLFIRI – 5-FU/*calcium folinate/irinotecan*; FOLFOX – 5-FU/*calcium folinate/oxaliplatin*; ICE – *ifosfamide/carboplatin/etoposide*; IFL – *irinotecan/5-FU/calcium folinate*; IF-alpha – *interferon-alpha*; IL-2 – *interleukin-2*; MAID – *mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine*; MVAC – *methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin*; PE – *cisplatin/toposide*; T→AC – *docetaxel*, следвано от *doxorubicin/cyclophosphamide*; TAC – *docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide*; TAP – *paclitaxel/doxorubicin/cisplatin*; TIC – *paclitaxel/ifosfamide/carboplatin*; TIP – *paclitaxel/ifosfamide/cisplatin*; VelP – *vinblastine/ifosfamide/cisplatin*; VICE – *vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide*; VIG – *vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine*; VIP – *etoposide/ifosfamide/cisplatin*.

Б. Интензивни химиотерапевтични режими, подкрепени от G-CSF.

Локализация	Режим
Дозовопълтни режими (по-къси интервали)	
Гърда	FEC
	<i>Epirubicin/cyclophosphamide</i>
	<i>Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide</i>
	<i>Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel</i>
	MMM
Дребноклетъчен карцином на бял дроб	ACE
	CAV → PE (алтерниращо седмично)
	VICE (≥ веднъж на 2 седмици)
	CODE (всяка седмица)
	<i>Cisplatin/epirubicin/ paclitaxel</i>
Недребноклетъчен карцином на бял дроб	<i>Cisplatin/vindesine/mitomycin C (PVM)</i>
Уротелен	MVAC
Дозовоинтензивни режими (увеличена доза)	
Яйчников	<i>Paclitaxel</i>
Дребноклетъчен карцином на бял дроб	ACE
Дозовомодифицирани режими (премахване на едно лекарство и увеличаване дозата на останалите)	
Гърда	<i>Epirubicin/cyclophosphamide</i> с отнемане на 5-FU <i>Cyclophosphamide</i> + високодозов <i>mitoxantrone</i> с отнемане на <i>doxorubicin</i>
<p>Легенда: ДКБК – дребноклетъчен белогробен карцином; НДКБК – недребноклетъчен белогробен карцином; ACE – <i>doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide</i>; CAV→PE – <i>cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine</i>, следвано от <i>cisplatin/etoposide</i>; CODE – <i>cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide</i>; FEC – <i>cyclophosphamide/epirubicin/5-FU</i>; MMM – <i>mitox-antrone/methotrexate, mitomycin</i>; MVAC – <i>methotrexate/vinblastine/doxorubicine/cisplatin</i>; VICE – <i>vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide</i>.</p>	

В. MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) точкова система/модел за оценка на риск от инфекции.

Критерии	Точки
Степен на увреждане - без или леки симптоми - средни симптоми	5 3
Без хипотония	5
Без ХОББ	4
Без предхождаща фунгиална инфекция	4
Без дехидратация	3
Амбулаторно начало	3
Възраст < 60 години	2

Г. Антибактериални агенти

1. При *Gram*-позитивни патогени.

<i>Vancomycin</i>	15 mg/kg I.V. всеки 12 часа
<i>Teicoplanin</i>	400 mg I.V. еднократно (първи ден 2 x 400 mg)
<i>Linezolid</i>	600 mg P.O./I.V. всеки 12 часа
<i>Daptomycin</i>	4-6 mg/kg I.V.
<i>Quinupristin/Dalfopristin</i>	7.5 mg/kg всеки 8 часа

2. Широкоспектърни агенти и агенти за комбинирано лечение.

<i>Cefepime</i>	2 g I.V. всеки 8 часа
<i>Ceftazidime</i>	2 g I.V. всеки 8 часа
<i>Ceftriaxone</i>	2 g/дневно
<i>Imipenem/cilastatin</i>	500 mg I.V. всеки 6 часа
<i>Meropenem</i>	1 g I.V. всеки 8 часа (2 g I.V. всеки 8 часа за менингит)
<i>Piperacillin/Tazobactam</i>	4.5 g I.V. всеки 6 часа
<i>Ciprofloxacin</i>	500-750 mg P.O. всеки 12 часа или 400 mg I.V. всеки 8-12 часа
<i>Levofloxacin</i>	500-750 mg P.O. или I.V. дневно
<i>Clindamycin</i>	600 mg P.O. всеки 8 часа
<i>Amoxicillin/Clavulanate</i>	1000 mg P.O. всеки 12 часа
Аминогликозиди	
- <i>Gentamycin</i>	начална доза 2 mg/kg, последвана от 1.7 mg/kg всеки 8 часа; 3-5 mg/kg в кратка инфузия за 30-60 min/дневно
- <i>Tobramycin</i>	начална доза 2 mg/kg, последвана от 1.7 mg/kg всеки 8 часа; 3-5 mg/kg в кратка инфузия за 30-60 min/дневно
- <i>Amikacin</i>	7.5 mg/kg всеки 12 h; 15 mg/kg (макс. 1.5 g/дневно) в кратка инфузия за 30-60 min/веднъж дневно
<i>Metronidazole</i>	7.5 mg/kg I.V. всеки 6 h; 250-750 mg/дневно на 3 приема
<i>Azithromycin</i>	0.5 g/дневно I.V.; 0.5 g P.O. първи ден, последвано от 0.25 g/дневно
<i>Trimetoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)</i>	20 mg/kg (TMP) I.V./P.O. на 6 часа при <i>Pneumocystis jiroveci</i> пневмония

3. Антифунгиални агенти.

Азоли	
<i>Fluconazole</i>	400-800 mg/дневно I.V./P.O.
<i>Itraconazole</i>	200 mg I.V. всеки 12 часа × 4 дози, последвано от 200 mg/дневно; 400 mg/дневно P.O.
<i>Voriconazole</i>	6 mg/kg I.V. всеки 12 часа × 2 дози, последвано от 4 mg/kg всеки 12 часа; 200 mg/дневно P.O.
<i>Posaconazole</i>	Профилактика: 3 × 200 mg P.O.; Спасяваща терапия: 4 × 200 mg P.O., последвана от 2 × 400 mg P.O.
Амфотерицин В	
<i>Amphotericin B desoxycholate</i>	0.5-1.5 mg/kg/дневно
<i>Liposomal amphotericin B</i>	3 mg/kg дневно
<i>Amphotericin B lipid complex</i>	5 mg/kg дневно при инвазивна плесен-инфекция
Ехинокандини	
<i>Caspofungin</i>	70 mg I.V., последвано от 50 mg/дневно I.V.; при аспергилоза 70 mg/дневно I.V.
<i>Micafungin</i>	100 mg/дневно I.V. при кандидемия и 50 mg/дневно I.V. за профилактика

4. Антивирусни агенти.

<i>Acyclovir</i>	5-10 mg/kg I.V. всеки 8 часа; 200-800 mg P.O. 2-5 пъти дневно
<i>Valacyclovir</i>	500-1000 mg всеки 12 или 8 часа
<i>Famciclovir</i>	500 mg всеки 12 или 8 часа