

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

**ЛЕКАРСТВЕНА КОМИСИЯ
КЪМ БЪЛГАРСКО ОНКОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО**

доц. г-р Асен Дудов, гм

доц. г-р Валентина Цекова, гм

доц. г-р Константа Тимчева, гм

доц. г-р Галина Куртева, гм

проф. г-р Христо Цеков, гмн

доц. г-р Димитър Калев, гм

г-р Петьо Чилингиров

г-р Антоанета Томова

г-р Виолина Таскова

г-р Светлана Ганчева

г-р Румен Антонов

г-р Елена Големанова

г-р Христина Маркова

г-р Радослав Мангалджиев

г-р Елисавета Кръстева

г-р Красимир Койнов

г-р Татяна Спасова

Национално консенсусно решение, прието на работна среща,
София, 19-21 ноември 2010 г.

ВЪВЕДЕНИЕ

Подходът при солидни злокачествени тумори в повечето случаи е комплексен. Прилага се хирургично, лъчево и лекарствено лечение. Индивидуалната последователност на тези подходи при всеки болен 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.

Ракът 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 прилага от медицински онколози (химиотерапевти), работещи в специализирани структури (клиники или отделения по медицинска онкология) и познаващи много добре фармакологичните характеристики на противотуморните лекарства и техния токсикологичен профил.

Лекарственото лечение намира приложение в различни стадии 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 рак на млечна жлеза и ларинкс; превръща локално авансиралите неоперабилни тумори в операбилни и дава възможност за пълно излекуване (рак на млечна жлеза, 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 рак). 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, 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. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на класическите 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 необходима достоверност. Строгите изисквания за спазване на онкологичната доктрина налагат болните в лечебните заведения да бъдат обсъждани от комисии, фиксирани в нормативните документи, а обединението на някои от тях гарантира най-оптимален резултат. Използването на настоящите медицински стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички ракови 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 (IUC).

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 рак е представено в табличен вид, посочващ вид и време на контролни изследвания. Всъщност това е основна съставка на диспансерното наблюдение. Допълнително се посочват общоприетите критерии за оценка на лечебния ефект при солидни тумори (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST).

За първи път 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. Българското онкологично дружество състави 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 рандомизирани 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 ежегодно. 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 дава мнения и 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). Кръвно-ликворната бариера ограничава проникването на лекарства в мозъчната тъкан, поради което се прилагат лекарствени средства 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 1-5 ден P.O. за първи курс, а последващите от 2-ри до 6-и курс – 200 mg/m² през 4 седмици, т.е. провеждат се общо 6 курса.
2. При рецидив на болестта, при 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 курса.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Не се прилага *Temozolomide*. Лечението се провежда с:

1. *Lomustine*.
2. *Carmustine*.
3. PCV

Procarbazine – 2 x 100 mg/m² P.O. 2-11 ден

Lomustine – 100 mg/m² P.O. 1 ден

Vincristine – 1.5 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 6 седмици.

ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

I. Назофарингеални тумори

1. Неоадювантна химиотерапия

Не е стандарт при лечение на авансирал назофарингеален карцином. В стадий III и IVA, B се провежда съчетано химиолъчелечение.

(i) *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ден

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ден (1 и 4 седмица на лъчелечение).

(ii) *Cisplatin* или *Fluorouracil* като монотерапия

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

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ден (1 и 4 седмица на лъчелечение).

2. Адювантна 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. 1 ден

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

Повторение през 4 седмици.

2. *Paclitaxel* + *Cisplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ден

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 3 седмици.

3. Рецидивирал или метастатичен тумор

Химиотерапия се провежда при болни с добър PS, като водещи са платина-базираните режими. Други активни лекарства са: *Gemcitabine*, *Paclitaxel*, *Docetaxel*, *Capecitabine*, *Irinotecan*, *Vinorelbine*, *Isofamide*, *Mesna*, *Epirubicin*, *Oxaliplatin*, *Metothrexate*, които се прилагат самостоятелно или в комбинация.

II. Плоскоклетъчни тумори 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 разпространеността на болестта.

II.A. Неоадювантна химиотерапия

Прилага се при локално авансирал рак на ларинкс, хипофаринкс и орофаринкс с цел органосъхраняваща операция. Методът не е стандарт и трябва да се съобрази с анатомичното разположение, PS и индивидуално прецизиране поради високата токсичност.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ден

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

Повторение през 4 седмици.

2. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Docetaxel* (при плоскоклетъчен рак)

Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ден

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

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 4 седмици.

3. *Paclitaxel* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V. 1 ден

Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V. 1 ден

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

Повторение през 3 седмици.

II.B. Адювантна химиотерапия

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

II.C. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

Прилага се при локално авансирал карциноми и добро общо състояние (PS) на болните.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ден

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ден (1 и 4 седмица на лъчелечение).

2. *Cisplatin* – 50 mg/m² I.V. 1 ден 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 рецидивирал или метастатичен тумор

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ден

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ден

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. 1 ген
Bleomycin – 30 mg/mom. I.V. 1, 8 и 15 ген
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
 Повторение през 3 седмици.
4. *Cetuximab* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 1-4 ген
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. 1 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

РАК НА ГЪРДА

Системното лекарствено лечение включва химиотерапия и/или ендокринна терапия при болни с хормонално зависими 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 рак. Адювантна терапия се провежда според критериите и консенсуса, приет в Сент Гален, 2009 г. Неoadювантна химиотерапия се прилага: (i) преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща операция; (ii) при локално авансирани тумори (стадий IIIA с цел съевременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за по-лесно оперативно лечение; (iii) при неоперабилни локално авансирани тумори (стадий IIIB, C), включително при инфламаторен рак с цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция. Системното лекарствено лечение е главен терапевтичен метод при метастазирала болест, води до клинични ремисии в 60-75% от болните, значително намалява симптомите, свързани с болестта, и подобрява качеството на живот.

I. Неoadювантна системна терапия

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

1. FEC
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици, общо 4-6 курса.
 При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4-6 курса).
2. При противопоказания за химиотерапия и хормонално зависими тумори се провежда терапия с *Tamoxifen* или ароматазни инхибитори – 4-6 месеца.
3. При HER2 позитивни тумори към провежданата химиотерапия може да се добави *Trastuzumab*. Това комбиниране не се извърш-

- ва с антрациклини, освен в клинични изпитвания.
4. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неoadювантна химиотерапия) се преминава към оперативно лечение, независимо от броя на проведените до момента курсове.
 5. При стационаране на първичния тумор се преминава към оперативно лечение след 4 курса неoadювантна химиотерапия. При обективен отговор се провеждат до 6 курса неoadювантна химиотерапия преди оперативно лечение.
 6. При болни със стадий IIIC се прилага оперативно лечение само при пълна ремисия на супраклавикуларни лимфни възли. В противен случай се провежда дефинитивно лъчелечение.
 7. След неoadювантна химиотерапия и радикално локално лечение терапията продължава с 4 курса адювантна химиотерапия по лекарствени схеми, избрани според прогностични и предиктивни фактори. При хормонално зависими тумори или несигурни естрогенни рецептори след адювантната химиотерапия се провежда хормонотерапия

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 редица прогностични фактори: големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация, статус на естрогенни рецептори (ER), прогестеронови рецептори (PgR) и HER2-рецептор, пролиферативен индекс Ki 67 – над 15%, възраст, общо състояние, 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 хормонотерапия при пациенти със свърхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с *Trastuzumab*. Пациенти с операбилен рак се разделят на три категории според риска за прогресия на болестта.

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 свърхекспресия 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

	<ul style="list-style-type: none"> 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 агювантана терапия

1. Тумори с ≥1 % експресия на рецепторите към 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 пет 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.

Комбиниране на LHRH-агонист и ароматазен инхибитор при пременопаузални пациенти не се прилага, както и самостоятелно приложение на ароматазни инхибитори.

Тамохифен 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 като първи избор се предпочитат ароматазен инхибитор за пет години.

За пациенти, лекувани две-три години с *Tamoxifen*, се препоръчва превключване на ароматазен инхибитор. При постменопаузални пациенти с нисък риск агювантанното лечение с *Tamoxifen* за пет години е добра възможност.

При пациенти, завършили петгодишно лечение с *Tamoxifen*, добавянето на ароматазен инхибитор за нови две-пет години се препоръчва, специално при случаи с позитивен нодален статус.

Оптималната продължителност на агювантанната ендокринна терапия е между пет и десет години.

II.B. Терапия с бифосфонати

Пациенти, които се лекуват 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 костите 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 рак на гърда, провеждащи агювантанна хормонотерапия, се считат за постменопаузални и с повишен риск от

костни фрактури, особено получаващите ароматазни инхибитори. След селекция и преценка от лекуващия химиотерапевт 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 рак на гърда.

Оценка на костната плътност се провежда с DXA (dual X-ray абсорциометрия) преди започване на хормонотерапия 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. Агювантанна химиотерапия

1. При среден риск без метастази в аксиларни лимфни възли:

(i) EC

Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици (6 курса).

(ii) FEC

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици (6 курса).

(iii) CMF

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

Methotrexate – 40 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

Повторение през 4 седмици (6 курса).

(iv) CNF

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Mitoxantron – 12 mg/m² I.V. 1 ген

Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

(v) MMM

Methotrexate – 35 mg/m² I.V. 1 ген

Mitomycin – 10 mg/m² I.V. 1 ген

Mitoxantron – 14 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 4 седмици.

2. При висок риск и свръхекспресия на HER2, независимо от нодален статус:

(i) EC-T

Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

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

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

(ii) TEC

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Epirubicin – 60 mg/m² I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици (6 курса).

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

(iv) *Docetaxel* + *Capecitabine*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген

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

3. При пациенти със свръхекспресия на HER2 се провежда лечение с *Trastuzumab*. Не се прилага при болни с тумори по-малки от 1 cm и негативни аксиларни лимфни възли, с високо положителни хормонални рецептори (висок отговор), с фракция на изтласкване на лява камера под 50% и със значителна сърдечна коморбидност. Прилагането на *Trastuzumab* заедно с ендокринна адювантна терапия без адювантна 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 неoadювантна химиотерапия с антрациклини:
 - (i) *Paclitaxel* – 175 mg/m² през 3 седмици (6 курса) или 80 mg/m² седмично (18 последователни седмици), или
 - (ii) *Docetaxel* – 100 mg/m² през 3 седмици (6 курса).
5. При болни с тройно негативен рак няма установен стандартен режим на лечение.

II. Химиотерапия при метастазирал рак

Изборът се основава на следните фактори:

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 метастази	Коморбидност и PS
Нужда от бърз контрол на болестта/симптомите	Социално-икономически и психологични фактори
	Достъпно лечение в страната

При хормонално зависими тумори, липса на висцерални метастази, непосредствено застрашаващи живота, постменопаузални болни, пременопаузални болни само с костни метастази и преживяемост без прогресия (ПБП) над две години след операция лечението започва с хормонотерапия.

III.1. I линия хормонотерапия

- A. При болни, непровеждали адювантна хормонотерапия с *Tamoxifen* – хормонотерапия с *Tamoxifen*; при противопоказания за *Tamoxifen* – ароматазен инхибитор.
- B. При болни с прогресия на болестта след адювантна хормонотерапия с *Tamoxifen* – ароматазен инхибитор или *Fulvestrant*; ако прогресията е след ПБП над 12 месеца – продължава лечение с *Tamoxifen*.
- C. При пременопаузални болни, неполучавали адювантен *Tamoxifen*,

или при прекратяване на терапия с *Tamoxifen* при повече от 12 месеца се препоръчва терапия с *Tamoxifen* заедно с овариална аблация (LHRH-агонист или оперативна).

III.2. II линия хормонотерапия

- A. Слел I линия с *Tamoxifen* – ароматазни инхибитори или *Fulvestrant*.
- B. Слел I линия с нестероидни ароматазни инхибитори – *Fulvestrant*, *Exemestane* или *Tamoxifen*.
- C. Слел I линия с ароматазни инхибитори – гестагени (*Medroxyprogesterone acetate*, *Megestrol Acetate*).
- D. При прогресия на болестта след II линия хормонотерапия се прилагат андрогени или групи от използваните лекарствени продукти, без да има изграден стандарт на базата 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 хормонотерапия не се препоръчва. При коопозитивни пациенти (HER2-свръхекспресия и положителен ендокринен статус) към хормонотерапията може да се добави анти-HER2 биологично лечение:
 - (i) *Trastuzumab* + *Anastrozole* – при постменопаузални пациентки;
 - (ii) *Lapatinib* – 1500 mg дневно + ароматазен инхибитор – при постменопаузални.

III.3. I линия химиотерапия при болни, неполучавали адювантни антрациклини, HER2-негативни

- (i) EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
- (ii) FEC
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
- (iii) ET
Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
- (iv) *Epirubicin* + *Paclitaxel*
Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
- (v) NAV + FU + FA
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V. 1-5 ген
Leucovorin – 50 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 3 седмици.
- (vi) CMF
Cyclophosphamide – 100 mg/m² P.O. 1 до 14 ген
Methotrexate – 40 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
 Повторение през 4 седмици (6 курса).

(vii) CMF

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген
Methotrexate – 40 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици (6 курса).

III.4. I линия химиотерапия при болни, получава- ли адювантни антрациклини

(i) *Cisplatin* + *Docetaxel*

Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V.1 ген
 Повторение през 3 седмици.

(ii) *Cisplatin* + *Fluorouracil*

Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-3 ген
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V.1-3 ген
 Повторение през 4 седмици.

(iii) *Paclitaxel* + *Carboplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
Carboplatin AUC 4-6¹ I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

(iv) *Paclitaxel* + *Cisplatin*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

(v) *Docetaxel* + *Cyclophosphamide*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V.1 ген
Cyclophosphamide – 600 mg/m² i.v. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

(vi) *Paclitaxel* + *Gemcitabine*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
 Повторение през 3 седмици.

(vii) *Docetaxel* + *Capecitabine*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Capecitabine – 2000 до 2500 mg/m²/дневно P.O. 1-14 ген
 Повторение през 3 седмици.

(viii) NAV + FU + FA + CDDP

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V.1-5 ген
Leucovorin – 50 mg/m² I.V. 1-5 ген
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 4 седмици.

(ix) *Vinorelbine* + *Capecitabine*

Vinorelbine – 20 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Capecitabine – 1600 mg/m²/дневно 1-14 ген
 Повторение през 3 седмици.

(x) *Paclitaxel* + *Bevacizumab*

Paclitaxel – 90 mg/m² I.V. 1, 8, 15 ген
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg I.V. през 3 седмици)
 Повторение през 4 седмици.

(xi) *Docetaxel* + *Bevacizumab*

Docetaxel – 100 mg/m² I.V. 1 ген
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg през 3 седмици)
 Повторение през 3 седмици.

Бележка: Провеждат се 6-8 курса химиотерапия. Преустановява се при прогресия или неприемлива токсичност. Лечението с *Bevacizumab* продължава до прогресия, неприемлива токсичност или отказ на пациента.

(xii) Монотерапия:

- *Docetaxel* – 100 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
 - *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V. седмично.

III.5. Химиотерапия при резистентност на ан- трациклини и таксани

(i) *Capecitabine* ± *Bevacizumab*

Capecitabine – 2500 mg/m²/дневно P.O. 1-14 ген
 ± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

(ii) *Vinorelbine* – 30 mg/m² I.V. седмично x 3 и 1 седмица почивка или седмично x 2 и 2 седмици почивка.

III.6. Метрономна химиотерапия

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

III.7. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

(i) *Trastuzumab* – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

(ii) *Paclitaxel* + *Trastuzumab*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. през 3 седмици x 6-8
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

(iii) *Docetaxel* + *Trastuzumab*

Docetaxel – 75 mg/kg I.V. през 3 седмици x 6-8
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

(iv) *Vinorelbine* + *Trastuzumab*

Vinorelbine – 30 mg/m² I.V. седмично x 3 и 1 седмица почивка или седмично x 2 и 2 седмици почивка
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

(v) *Capecitabine* + *Trastuzumab*

Capecitabine – 2500 mg/m² дневно P.O. 14 дни и 7 дни почивка
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

(vi) След приключване на химиотерапията продължава монотерапия с *Trastuzumab* – 2 mg/kg I.V. седмично след еднократна натоварваща доза 4 mg/kg.

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

(vii) *Lapatinib* – 1500 mg + ароматазен инхибитор (при постменопаузални болни с хормонално чувствителни тумори).

Бележка: *Trastuzumab* може да се прилага и в триседмична схема, за което има регистрация и при метастатична болест. При прогресия на фона на *Trastuzumab* се променя само съпътстващата химиотерапия.

(viii) При прогресия в хода на лечение с *Trastuzumab*:

- *Capecitabine* + *Lapatinib*;
- *Capecitabine* – 2000 mg/дневно P.O. 14 дни и 7 дни почивка;
- *Lapatinib* – 1250 mg/дневно P.O.;
- *Lapatinib* – 1500 mg дневно + ароматазен инхибитор при постменопаузални.

(ix) Когато не се прилага *Trastuzumab*, се използват всички режими за метастатична болест без CMF.

III.8. Химиотерапия при тройно негативен рак

При тласък на болестта след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия като стандартно лечение се прилага таксан-базирана I линия химиотерапия. За втора и последващи линии химиотерапия засега няма стандарт и се прилагат изброените по-горе режими. Високородова химиотерапия не се препоръчва. Към химиотерапията може да се добави и биологичен агент (*Bevacizumab*).

IV. Карциноматозен мастит (инфламаторен карцином)

Лечението започва с химиотерапия порежими, включени в т. III. При непълна ремисия се провежда лъчелечение, последвано от още 4-6 курса със същия режим. При пълна клинична ремисия се провежда дефинитивно лъчелечение, а при отделни случаи – оперативно лечение с последващо лъчелечение. При хормонално зависими тумори се прилага хормонотерапия. При жени в пременопауза се прилага оперативна или медикаментозна овариална супресия.

МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

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

1. *Cyclophosphamide* + *Epirubicin* + *Cisplatin*

Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

2. *Etoposide* + *Ifosfamide* + *Cisplatin*

Etoposide – 75 mg/m² I.V. 1-4 ген

Ifosfamide – 1200 mg/m² I.V. 1-4 ген

Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-4 ген

Повторение през 3 седмици.

3. *Etoposide* + *Cisplatin*

Etoposide – 120 mg/m² I.V. 1-3 ген

Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

РАК НА БЯЛ ДРОБ

A. Негребноклетъчен рак

I. Неoadювантна химиотерапия (3-4 курса)

Обсъжда се при стадий IIIA (N2).

1. *Cisplatin* + *Vinorelbine*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1, 8 ген

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

Повторение през 4 седмици.

2. *Cisplatin* + *Pemetrexed*²

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

II. Адювантна химиотерапия (4 курса)

Прилага се следоперативно при стадий pIB (с тумор > 4 cm), pIIA и pIIIA (N2). С най-добри резултати е при тумори с ниска експресия на BRCA1, BRCA2 и ERCC1.

1. *Cisplatin* + *Vinorelbine*

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1, 8 ген

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

Повторение през 4 седмици.

III. I линия химиотерапия (4-6 курса)

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*³

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

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

± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

2. *Carboplatin* + *Paclitaxel* ± *Bevacizumab*

Carboplatin AUC6 I.V. 1 ген

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген

± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

3. *Cisplatin* + *Vinorelbine*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

± *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V. (начална доза), 250 mg/m² I.V. седмично

Повторение през 3 седмици.

4. *Cisplatin* + *Pemetrexed*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

5. *Gefitinib*⁴ – 250 mg/дневно до прогресия.

6. MIC

Mitomycin C – 6 mg/m² I.V. 1 ген

² Режим с *Pemetrexed* е показана при неплоскоклетъчен рак.

³ Режим с *Bevacizumab* е показана при неплоскоклетъчен рак без хемоптозе.

⁴ *Gefitinib* се прилага след предварителен генетичен анализ и наличие на екзон 19 и/или 21 EGFR-мутация.

Ifosfamide – 3000 mg/m² 1 ген (3-часова I.V. инфузия)
Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Mesna – 600 mg/m² I.V. 1 ген в 0, 4 и 8 час от инфузията
 Повторение през 3 седмици.

При възрастни пациенти и при пациенти с PS2 се провежда моно химиотерапия. При пациенти с PS3 може да се провежда лечение с *Erlotinib*, а при EGFR-мутация – с *Gefitinib*⁴ или *Erlotinib*.

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. Започване на *Erlotinib* – 150 mg/дневно P.O.
2. Започване на *Pemetrexed*² – 500 mg/m² I.V. 1 ген на 21 дни.
3. Започване на *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V. 1 ген на 21 дни.

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. 1, 8, 29 и 36 ген
Etoposide – 50 mg/m² I.V. 1-5 и 29-33 ген.
2. *Cisplatin* + *Vinblastine*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 и 29 ген
Vinblastine – 5 mg/m²/седмично I.V. в 5 поредни седмици.
3. *Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
Vinorelbine – 15 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
4. *Paclitaxel* + *Carboplatin*
Paclitaxel – 40 mg/m² I.V. 1 ген
Carboplatin – AUC 2 I.V. 1 ген
 Повторение през 1 седмица, 6 седмици.
 Прилага се при нерезектабилен стадий III като съчетано химиолечение с 60Gy.

VI. II линия системна терапия

1. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V.
 Повторение през 3 седмици.
2. *Pemetrexed*² – 500 mg/m² I.V.
 Повторение през 3 седмици.
3. *Erlotinib* – 150 mg/дневно P.O. до прогресия.
4. *Gefitinib*⁴ – 250 mg/дневно до прогресия.

VI. III линия системна терапия

1. *Erlotinib* – 150 mg/дневно P.O. до прогресия.
2. *Gefitinib*⁴ – 250 mg/дневно до прогресия.

Б. Дребноклетъчен рак

I. I линия химиотерапия (4-6 курса)

(i) Ограничен стадий (LD)

Провежда се химиотерапия и ранно (до 30-и ген от началото) торакално лъчелечение.

1. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*

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

(ii) Разпространен стадий (ED)

1. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² (*Carboplatin* AUC6) I.V. 1 ген
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген
 Повторение през 3 седмици.
4. CEV
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

II. II линия химиотерапия

1. При прогресия преди 3 месеца след края на I линия:
 (i) CEV (ако I линия е EP)
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
 (ii) *Ifosfamide* – 5000 mg/m² в 24-часова инфузия 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
2. При прогресия от 3 до 6 месеца след края на I линия:
 (i) Монотерапия с *Topotecan* – 1.5 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 3 седмици
 (ii) Монотерапия с *Topotecan* – 2.3 mg/m² P.O. 1-5 ген
 Повторение през 3 седмици
3. При прогресия след повече от 6 месеца от края на I линия – режим от I линия.

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

Провеждат се 4-6 курса. При наличие на симптоматичен плеврален излив се препоръчва талк-плевротеза.

1. *Cisplatin* + *Pemetrexed*
Pemetrexed – 500 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
2. *Cyclophosphamide* + *Epirubicin* + *Cisplatin*
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
3. Могат да бъдат прилагани като монотерапия платинови аналози, *Doxorubicin* и някои антиметаболити (*Methotrexat*, *Raltitrexed*, *Pemetrexed*).
 Като II линия могат да бъдат прилагани *Vinorelbine* и *Gemcitabine*.

РАК НА ХРАНОПРОВОД

Химиотерапия се прилага при плоскоклетъчен карцином (самостоятелно или в комбинация с лъчелечение):

Cisplatin + *Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Fluorouracil – 1000 mg/m² 2-часова инфузия 1-4 ген
Повторение през 4 седмици.

РАК НА СТОМАХ

Аглювантна и неоаглювантна химиотерапия не са стандартен подход в рутинната практика. При отделни болни може да се приложи химиотерапия по преценка на лекаря. Химиотерапия се прилага при метастазирала болест при болни в добро общо състояние (PS). Препоръчително е имунохистохимично изследване за HER2-експресия.

1. ECF

Epirubicin – 60 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V. 1-5 ген
Повторение през 4 седмици.

2. ELF

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген
Leucovorin – 30 mg/m² I.V. 1-3 ген
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-3 ген
Повторение през 4 седмици.

3. Capecitabine + Cisplatin

Capecitabine – 2000 mg/m² дневно P.O. 1-14 ген
Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 3 седмици.

Бележка: Ако към режима се прибави *Epirubicin*, препоръчвана доза на *Capecitabine* е 1250 mg/m² дневно.

4. Oxaliplatin + Epirubicin + Fluorouracil

Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V. 1-5 ген
Повторение през 4 седмици.

5. EOX

Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 1 ген
Capecitabine – 1250 mg/m² дневно P.O. 1-14 ген
Повторение през 3 седмици.

6. DCF

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 65 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ген
Повторение през 3 седмици.

7. FCT (при свръхекспресия на HER2, 6 курса)

Fluorouracil – 800 mg/m² I.V. 1-5 ген (*Capecitabine* – 2000 mg/m² P.O. 1-14 ген)
Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
Trastuzumab – 8 mg/kg (първи цикъл), след това 6 mg/kg I.V. до прогресия
Повторение през 3 седмици.

РАК НА ПАНКРЕАС

Ролята на химиотерапията е ограничена поради резистентност на тумора към цитостатично лечение. При пациенти в стадий I и IIA след радикална операция може да се приложат 6 курса химиотерапия: (i) *Fluorouracil* – монотерапия или (ii) *Gemcitabine* – монотера-

пия (по индивидуална преценка на лекуващия лекар).

При пациенти в стадий IIB и III се прилага следното лечение:

1. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично x 7, последван от една седмица почивка; след това – седмично x 3 на всеки 4 седмици (също при по-увредени болни или коморбидност).

2. Mayo Clinic (6-8 курса)

Leucovorin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V. 1-5 ген
Повторение през 3 седмици.

При пациенти в стадий IV се прилага следното лечение:

1. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично x 7, последван от една седмица почивка; след това – седмично x 3 на всеки 4 седмици (също при по-увредени болни или коморбидност).

2. Mayo Clinic (6-8 курса)

3. *Gemcitabine* + *Erlotinib* – 100 mg/дневно P.O., продължава до прогресия.
Като II линия се прилага режимът *Fluorouracil* + *Oxaliplatin*.

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН РАК

Системно лечение се прилага при иноперабилен или метастатичен хепатоцелуларен рак с клас A и B по Child-Pugh.

1. Sorafenib – 2 x 400 mg дневно P.O., до прогресия.

Приложението на конвенционална химиотерапия е ограничено поради висока резистентност на тумора, нарушена чернодробна функция от туморния процес и сериозни придружаващи хронични чернодробни болести (хепатит и/или цироза).

2. Epirubicin – 75 mg/m² I.V. през 3 седмици, монотерапия.

3. Cisplatin + Fluorouracil + Epirubicin

Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Epirubicin – 40 mg/m² I.V. 2 и 3 ген
Повторение през 3 седмици.

4. Cisplatin + Fluorouracil + Vincristine

Cisplatin – 90 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. болус 2 ген
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V. 2 ген
Повторение през 3 седмици.

5. След неоаглювантна терапия, довела до операбилност на първичния тумор, следоперативно се прилагат още 4 курса химиотерапия по същия режим.

Интраартериална химиотерапия не се препоръчва.

РАК НА БЪБРЕК

I. Бъбречноклетъчен карцином

Светлоклетъчният карцином е първично резистентен към цитостатична терапия, поради което тя не е стандартен метод на лечение. При метастазирала болест се прилагат различни схеми на лекарствено лечение.

A. I линия

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

2. *Interferon-alpha* + *Bevacizumab* (при болни с нисък и среден риск по MSKCC)

Interferon-alpha – 3 x 9 MUI седмично S.C.

Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. на 14 дни.

3. *Medroxyprogesterone acetate* – 3 x 500 mg P.O. при пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.
4. *Sunitinib* – 50 mg дневно P.O. 28 дни и 14 дни почивка (при болни с нисък и среден риск по MSKCC), до прогресия.
5. *Pazopanib* – 800 mg дневно P.O. до прогресия.
6. *Sorafenib* – 2 x 400 mg дневно P.O. до прогресия; избира се при възраст над 65 години, коморбидност (сърдечни болести и щитовидна патология), мозъчни метастази, захарен диабет и несветлоклетъчна хистология.
7. *Temsirolimus* – 25 mg седмично I.V. до прогресия; избира се при пациенти с висок риск по MSKCC.

Б. II линия

Назначава се след прогресия от I линия.

1. *Sorafenib* – 2 x 400 mg дневно P.O. до прогресия.
2. *Sunitinib* – 50 mg дневно P.O. 28 дни и 14 дни почивка.
3. *Pazopanib* – 800 mg дневно P.O. до прогресия.
4. *Everolimus* – 10 mg дневно P.O. след прогресия на предшестващо лечение с тирозинкиназен инхибитор.

II. Преходноклетъчен карцином

Прилагат се цитостатични схеми като при рак на пикочен мехур.

РАК НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

I. Адювантна химиотерапия

Прилага се при дебелочревен карцином в стадий III и някои случаи на стадий II – T4, илеус, перфорация, ниско диференциран тумор (G3), изследвани по-малко от 12 лимфни възли, съдова и периневрална инвазия, високи нива на CEA, а при карцином на ректума – и в стадий II и III.

1. *Mayo Clinic* (6 курса)
 - Leucovorin* – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
 - Fluorouracil* – 425 mg/m² I.V. болус 1-5 ден
 - Повторение през 4 седмици.
2. *De Gramont* (провеждат се 6 курса – 12 терапевтични процедури)
 - Leucovorin* – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 и 2 ден
 - Fluorouracil* – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия 1 и 2 ден
 - Повторение през 2 седмици.
3. FOLFOX4 (6 курса по 2 вливания – 1, 2, 15 и 16 ден)
 - Oxaliplatin* – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден
 - Leucovorin* – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 и 2 ден
 - Fluorouracil* – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия 1 и 2 ден
 - Повторение през 4 седмици.
4. *Capecitabine* – 2500 mg/m² P.O. 1-14 ден и 7 дни почивка; провеждат се 8 курса.

II. I линия (при метастазирала болест)

1. *De Gramont* (провеждат се 6 курса – 12 терапевтични процедури).
2. *Mayo Clinic* (6 курса).

3. *Mitomycin + Fluorouracil*
 - Mitomycin C* – 8 mg/m² I.V. 1 ден през 42 дни
 - Fluorouracil* – 425 mg/m² I.V. 1-5 ден през 3 седмици.
4. FOLFOX4 ± *Bevacizumab*
 - Oxaliplatin* – 100 mg/m² I.V. 90-минутна инфузия 1 ден
 - Leucovorin* – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден
 - Fluorouracil* – 400 mg/m² I.V. болус 1 ден, последван от 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
 - ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V. 1, 15 ден
 - Повторение през 3 седмици.
5. FOLFIRI ± *Bevacizumab*
 - Irinotecan* – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия 1 ден
 - Leucovorin* – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 и 2 ден
 - Fluorouracil* – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия 1 и 2 ден
 - ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V. 1 ден
 - Повторение през 2 седмици.
6. IFL ± *Bevacizumab*
 - Irinotecan* – 125 mg/m² I.V. 1, 8, 15, 22 ден
 - Leucovorin* – 20 mg/m² I.V. 1, 8, 15, 22 ден
 - Fluorouracil* – 500 mg/m² I.V. 1, 8, 15, 22 ден
 - ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V. през 2 седмици
 - Повторение през 6 седмици.
7. XELOX ± *Bevacizumab*
 - Oxaliplatin* – 130 mg/m² I.V. 1 ден
 - Capecitabine* – 2000 mg/m² дневно P.O. 1-14 ден
 - ± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V.
 - Повторение през 3 седмици.
8. XELIRI ± *Bevacizumab*
 - Irinotecan* – 200-250 mg/m² 1 ден или 80 mg/m² 1, 8 ден
 - Capecitabine* – 1500-2000 mg/m² P.O. 1-14 ден
 - ± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V.
 - Повторение през 3 седмици.

Бележка: При добавяне на *Bevacizumab* към режима дозата на *Irinotecan* е 200 mg/m², а на *Capecitabine* – 1600 mg/m².
9. *Capecitabine* – 2500 mg/m² дневно P.O. 1-14 ден и 7 дни почивка.
10. *Cetuximab*⁵ /*Irinotecan*-базираны схеми.
11. При стационариране на болестта се провеждат 6 курса, след което болният остава за наблюдение. При прогресия лечението се подновява със същата схема.

III. II линия

1. След FOLFOX – FOLFIRI или XELIRI ± *Bevacizumab*.
2. След FOLFIRI – FOLFOX4 или XELOX ± *Bevacizumab*.
3. След FOLFOX – IFL.
4. *Mitomycin + Fluorouracil*
 - Mitomycin C* – 8 mg/m² I.V. 1 ден през 42 дни
 - Fluorouracil* – 425 mg/m² I.V. 1-5 ден през 3 седмици.
5. *Irinotecan + Cetuximab*⁵
 - Irinotecan* – 180 mg/m² I.V. през 2 седмици

⁵ *Cetuximab* се прилага след предварителен генетичен анализ за KRAS при немутирал тип (wild type).

Cetuximab – 400 mg/m² I.V. 1-часова инфузия седмично, последвана от *Cetuximab* – 250 mg/m² I.V. 1-часова инфузия седмично.

- При болни с първично и вторично резектабилни метастази се провежда химиотерапия като при I линия.
- Panitumumab*⁶ – 6 mg/kg I.V. през 2 седмици; провежда се след неуспех на стандартна химиотерапия с флуоропиримидин-, *Oxaliplatin*- и *Irinotecan*-съдържащи режими.

IV. III и поредна линия

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

*Panitumumab*⁶ – 6 mg/kg I.V. през 2 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, Меркел-клетъчен карцином и невроендокринен с неизвестен произход.

I. Химиотерапия при нематастатична 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.

- Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Etoposide*

Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC 4-5) I.V. 1 ген

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген

Повторение през 3 седмици.

I.B. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Според функционалната си активност клинично се представят с: хипералдостеронизъм, АСТН-независим синдром на *Cushing*, АСТН-зависим синдром на *Cushing*, нефункциониращ тумор. Химиотерапия се прилага след резекция на адренален карцином с ниска степен на диференциация – G2 и G3 или при нерезектабилен тумор.

- Mitotane*⁷ – 2 g/дневно, увеличаване до 4-6 g/дневно P.O., минимум 3 месеца.

I.C. Феохромоцитом/параганглиом

Не се провежда химиотерапия.

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

След резекция или при нерезектабилен тумор се прилага химиотерапия като за гребноклетъчен белодробен рак, съчетана или не с лъчелечение.

- Cisplatin* + *Etoposide*

Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC 5-6) I.V. 1 ген

Etoposide – 120 mg/m² I.V. 1-3 ген

Повторение през 3 седмици.

I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

Включва невроендокринни тумори със следните локализации: парашитовидни жлези, хипофиза, панкреас, дуоденум, карциноид, мултиплени липоми и ангиоми. Химиотерапия се прилага след непълна резекция на хипофизен тумор с АСТН-зависим синдром на *Cushing*.

- Mitotane*⁷ – 2 g/дневно, увеличаване до 4-6 g/дневно P.O., минимум 3 месеца.

- Ketocozazole* – 200-450 mg/дневно до 1200 mg/дневно P.O.

I.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2

Включва невроендокринни тумори със следните локализации: медуларен рак на щитовидна жлеза, феохромоцитом, хиперпаратиреоидизъм, лихен планус амилоидоза. При наличие на феохромоцитом след резекция се прилага лъчелечение и алфа-блокада.

II. Химиотерапия при метастатична болест

II.A. Карциноидни тумори

Назначава се *Octreotide*, независимо от наличие или отсъствие на карциноиден синдром:

- (i) *Octreotide* – 200 mcg S.C. 3 пъти дневно;

- (ii) *Octreotide* LAR – 20 mg I.M. през 4 седмици.

При наличие на висцерални метастази (черен гроб, мезентериални лимфни възли) допълнително се обсъждат 4-6 цикъла химиотерапия:

- Dacarbazine* – 1000 mg/m² I.V. 1 ген, повторение през 3 седмици.

II.B. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

- Octreotide* LAR – 20 mg I.M. през 4 седмици, ако са налице имуно-хистохимични и клиничко-лабораторни доказателства, заедно със симптоми за карциноиден синдром (флаш, диария и др.). *Octreotide* се прилага само при гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори. При болни, при които симптомите са само частично овладяни, след проведен тримесечен курс на лечение дозата може да се повиши на 30 mg *Octreotide* LAR I.M. на всеки четири седмици. Преди започване на гепо формата може да се прилага титриране с бързодействаща форма.

- При прогресия на висока доза *Octreotide* LAR 30 mg и при наличие на висцерални метастази могат да се обсъдят следните избори:

- (i) *Sunitinib* – 37.5 mg дневно P.O. до прогресия;

- (ii) *Everolimus* – 10 mg дневно P.O. до прогресия.

- При наличие на висцерални метастази допълнително се обсъждат 4-6 цикъла химиотерапия: *Cisplatin* + *Etoposide* ± *Epirubicin*
Cisplatin – 45 mg/m² I.V. 2-3 ген
Etoposide – 130 mg/m² I.V. 1-3 ген

⁶ *Panitumumab* се прилага след предварителен генетичен анализ за KRAS при немутирал тип (wild type).

⁷ Производни на o,p' DDD (дихлородифенилдихлороетан) се отпускат по реда на Наредба № 2.

± *Epirubicin* – 90 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

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* ± *Mitotane*⁷

Cisplatin – 40 mg/m² (*Carboplatin* AUC 5-6) I.V. 2 и 9 ген

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 5-7 ген

± *Epirubicin* – 30 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

± *Mitotane* – 2 g/дневно, увеличаване (с 1 g на седмица) до 4 g/дневно P.O.

Повторение през 4 седмици.

2. *Mitotane*⁷ – 2 g/дневно, увеличаване (с 1 g на седмица) до 4 g/дневно P.O.

II.D. Феохромоцитом/параганглиом

Обсъждат се 4-6 цикла химиотерапия:

1. *Cyclophosphamide* + *Vincristine* + *Dacarbazine*

Cyclophosphamide – 750 mg/m² 1 ген

Vincristine – 1.4 mg/m² 1 ген

Dacarbazine – 600 mg/m² 1 и 2 ген

Повторение през 3 седмици.

II.E. Ниско диференцирани тумори или гребноклетъчен (небелодробен) карцином

Химиотерапия се назначава според правилата при гребноклетъчен белодробен рак.

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

Обсъжда се химиотерапия според първичната локализация на съответния метастатичен тумор.

РАК НА ЯЙЧНИК

Химиотерапия се провежда като: (i) адювантна при радикално оперирани болни, (ii) неoadювантна – при локално авансирани иноперабилни болни и (iii) терапевтично – при метастазирала болест.

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

I. Адювантна химиотерапия

A. При стадий IA, B (умерено до ниско диференцирани тумори – G2, 3).

1. Монотерапия с *Carboplatin* AUC6 (*Cisplatin* – 100 mg/m²)

Повторение през 3 седмици, 6 курса.

B. При стадий IC и IIA (6 курса)

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. CP

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 2 ген

Повторение през 3 седмици.

Бележка: При болни с нарушена бъбречна функция и със сърдечна болест *Cisplatin* се заменя с *Carboplatin*.

3. CarboC

Carboplatin AUC6 I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

II. I линия химиотерапия

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

1. *Carboplatin* (*Cisplatin*) + *Paclitaxel*

Carboplatin AUC6 (*Cisplatin* – 75 mg/m²) I.V. 1 ген

Paclitaxel – 175 mg/m² 3-часова инфузия 1 ген

Повторение през 3 седмици.

2. 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

1. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *Paclitaxel*, се прилага:

(i) *Cisplatin* + *Paclitaxel*;

(ii) *Carboplatin* + *Gemcitabine*

Carboplatin AUC4 I.V. 1 ген

Gemcitabine – 800 mg/m² I.V. 1, 8 ген

Повторение през 3 седмици.

2. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *Paclitaxel*, се прилага същият режим.

3. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *Paclitaxel*, се прилага: *Paclitaxel* – 175 mg/m² I.V., Повторение през 3 седмици.

Бележка: При болест, резистентна на платина-базиран режимни и/или *Paclitaxel*, могат да се включват и лекарствени продукти под форма на монотерапия, без съществена разлика в ефективността, но с разлика в токсикологичния профил.

4. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *Paclitaxel*, се прилага монотерапия с:

(i) *Topotecan* – 1.5 mg/m² I.V. 1-5 ген през 3 седмици.

(ii) *Ifosfamide* – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ген през 4 седмици.

(iii) *Etoposide* – 100 mg/m² I.V. 1-5 ген през 4 седмици.

(iv) *Cyclophosphamide* – 100-150 mg/дневно P.O. 25 дни през 4 седмици.

(v) Липозомални или конвенционални антрациклини.

(vi) *Vinorelbine* – 25 mg/m² I.V. 1 и 8 ген.

(vii) *Gemcitabine* – 800-1250 mg/m² 1, 8 (15) ген през 4 седмици.

РАК НА ЕНДОМЕТРИУМ

I. Химиотерапия при метастатична болест

1. *Epirubicin* + *Cisplatin*

Epirubicin – 60 mg/m² I.V. 1 ген

- Cisplatin* – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 3 седмици.
2. *Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel*
Carboplatin AUC5-6 (*Cisplatin* – 60 mg/m²) I.V. 1 ген
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 3 седмици.
3. *Epirubicin + Cisplatin*
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
В продължение на 7 курса, последвани от един цикъл монотерапия с *Cisplatin*.
4. Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани.

II. Хормонотерапия

Аглювантна хормонотерапия не се провежда. Хормонотерапия се прилага обикновено при болни с диференцирани тумори (G1-G2), с локорегионален рецидив и/или далечни метастази. Ефектът на лечението се определя от наличие на стероидни рецептори в тумора, поради което е желателно тяхното имунохистохимично изследване.

1. *Medroxyprogesterone acetate* – 1000 mg/дневно x 10; след това – 500 mg 3 пъти седмично или 200 mg ежедневно, самостоятелно или в комбинация с *Tamoxifen* – 40 mg ежедневно.

ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

Изборът на цитостатична схема се определя от степента 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, непровеждали 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. ежеседмично до нормализиране на hCGT.
2. *Methotrexate + Leucovorin*
Methotrexate – 1 mg/kg I.M. 1, 3, 5 и 7 ген
Leucovorin – 0.1 mg/kg I.V. 2, 4, 6, и 8 ген
Повторение през 3 седмици до нормализиране на hCGT.

II. Лечение при висок риск

1. ЕМА-СО
Methotrexate – 100 mg/m² 1 час I.V. 1 ген; 200 mg/m² 24-часова инфузия I.V. 2 ген
Leucovorin – 15 mg/m² I.V. през 6 часа x 8 дози от 16-и час след започване на 24-часовата инфузия на *Methotrexate*
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Dactinomycin – 0.5 mg/болен I.V. 1 и 2 ген
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 8 ген
Vincristine – 1 mg/m² I.V. 8 ген
Повторение през 4 седмици до нормализиране на hCGT.

РАК НА МАТОЧНА ШИЙКА

Неоаглювантна химиотерапия не е стандартно лечение. Може да се приложи при отделни болни по преценка на лекаря. При локално авансирала болест следоперативната лъчетерапия се провежда едновременно с *Cisplatin* като радиосенсибилизатор. При неоперабилни болни се провежда същото съчетано химиолъчелечение. Самостоятелна химиотерапия се прилага при метастазирала болест.

1. BOMP

Bleomycin – 15 mg/дневно в 96-часова инфузия
Vincristine – 1 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 2 ген
Mitomycin C – 8 mg/m² I.V. 4 ген (през 42 дни)
Повторение през 3 седмици.

2. Cisplatin + Ifosfamide

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Ifosfamide – 2000 mg/m² I.V. 1-3 ген
Mesna – 400 mg/m² I.V. в 0, 4 и 8 час след началото на *Ifosfamide*
Повторение през 3 седмици.

3. Cisplatin + Topotecan

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Topotecan – 0.75 mg/m² I.V. 1-3 ген
Повторение през 3 седмици.

4. Съчетано (конкурентно) химиолъчелечение

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

РАК НА ПИКОЧЕН МЕХУР

I. Суперфициален рак

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) се провежда интравезикална терапия с *Mitomycin C* (при нисък и среден риск) и имуно-терапия с BCG (само при висок риск). При непоносимост към *Mitomycin C* може да се прилага *Epirubicin* интравезикално.
2. При нисък риск веднага след TUR се прилага еднократно интравезикално *Mitomycin C* – 20 mg (терапия one shot). При запазено общо състояние се провеждат 6 ежеседмични апликации с *Mitomycin C* по 20 mg, последвани от 10 ежемесечни апликации по 20 mg. Продължаването след терапия one shot е по клинична преценка.
3. При среден и висок риск се прилага терапия one shot, последвана от *Mitomycin C* – 40 mg седмично x 6, последвани от 10 ежемесечни инстилации; при непоносимост към *Mitomycin C* се прилага *Epirubicin* – 50 mg в 6 ежеседмични, последвани от 6 ежемесечни инстилации.

4. Само при болни с висок риск се прилага BCG – 37.5 mg (4 ампули в 40-50 ml физиологичен разтвор) седмично x 6. Имунотерапия с BCG се провежда при болни с висок риск, възраст под 65 години, 30 дни след инвазивна манипулация, вкл. катетеризация, и липса на други противопоказания – положителен туберкулинов кожен тест (≥ 10 mm). Интравезикална химиотерапия е противопоказана при доказан инфилтративен рак.

II. Химиотерапия при инвазивен рак

Прилага се неoadjuвантна, adjuвантна и I линия химиотерапия (при метастазирала болест).

1. M-VEC

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

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

Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ден

Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 4 седмици.

2. Gem-Cis

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

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 4 седмици.

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

Повторение през 4 седмици.

РАК НА ПРОСТАТА

Най-често е хормонално чувствителен. При резистентност към хормонални средства се прилага химиотерапия.

Болни с тумори, локализирани само в простата (T1-2), се разделят на три групи според риска за прогресия: (1) нисък риск: PSA под 10 ng/ml или сбор по Gleason под 6; (2) среден риск: PSA 10-20 ng/ml или сбор по Gleason 7; (3) висок риск: PSA над 20 ng/ml или сбор по Gleason 8-10.

I. Лечение на локализиран рак

1. Наблюдение – при болни с нисък риск, с противопоказания за локално лечение или при пациент, отказващ лечение.
2. Кастрация с последващо наблюдение. При регистриране на прогресия се включва антиандроген, ако са налице противопоказания за оперативно лечение или за дефинитивно лъчелечение.
3. Неoadjuвантна хормонотерапия. Включва кастрация (оперативна или LHRH-агонист) плюс антиандроген в течение на 3-5 месеца или *Bicalutamide* – 150 mg/дневно за 3-5 месеца.
4. Пациентите с рак на простатата, провеждащи антиандрогенна терапия, по строго индивидуализирана преценка на лекуващата терапевт 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 се провежда преди започване на хормонотерапията с DXA и се проследява в хода на лечението. При назначаване на лечение с *Denosumab* се вземат под внимание както стойностите на T-score за костна минерална плътност, така и рисковите фактори на пациента.

II. Лечение на метастазирал рак

1. I линия хормонотерапия – оперативна или медикаментозна кастрация с LHRH-агонист.

При прогресия се назначават антиандрогени:

(i) *Flutamide* – 250 mg 3 x дневно P.O.

(ii) *Bicalutamide* – 50 mg дневно P.O.

(iii) *Ciproterone* – 300 mg I.M. през 14 дни или 2 x 50 mg дневно P.O.

Максимална андрогенна блокада се препоръчва при висцерални метастази:

(i) хирургична кастрация + антиандроген или

(ii) LHRH-агонист + антиандроген.

2. II линия хормонотерапия

(i) *Medroxyprogesterone acetate* – 1000 mg/дневно 30 дни, след това – 500 mg P.O. 3 пъти седмично;

(ii) *Prednisolone* – 20 mg P.O. – при противопоказания за химиотерапия.

III. Хормонорезистентна болест

1. *Estramustine* ± *Vinblastine*

Estramustine – 560–840 mg дневно P.O. 15 (20) дни

± *Vinblastine* – 4 mg/m² I.V. веднъж седмично, 6 седмици

Повторение през 4 седмици.

2. *Vinorelbine* + *Prednisolone*

Vinorelbine – 30 mg/m² I.V. 1 ден

Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O. 1-15 ден

Повторение през 3 седмици.

3. *Mitoxantrone* + *Prednisolone*

Mitoxantrone – 12 mg/m² I.V. 1 ден

Prednisolone 2 x 5 mg/дневно P.O. 1-21 ден

Повторение през 3 седмици.

4. *Cisplatin* + *Etoposide* (при невроендокринна компонента)

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ден

Повторение през 3 седмици.

5. *Docetaxel* + *Prednisolone*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Prednisolone – 2 x 5 mg/дневно P.O. 1-21 ден

Повторение през 3 седмици.

6. *Ketconazole* – 200-450 mg/дневно P.O. до 1200 mg P.O. дневно.

РАК НА ТЕСТИС

Туморът е герминативноклетъчен. В зависимост от хистологичния му вид се обособяват две основни групи – семиномни и несеминомни тумори. Те се различават съществено по биологичните си характеристики, което обуславя и различен терапевтичен подход. При болни, които ще провеждат химиотерапия или лъчелечение, трябва да се обмисли криоконсервация на сперма преди започване на лечение.

I. Семиномни тумори

1. При стадий I – провежда се adjuвантна химиотерапия, ако не е направено лъчелечение (избор на един от двата метода).

- (i) EP (2 курса)
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ден
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
 Повторение през 4 седмици.
- (ii) *Carboplatin* AUC7 – спрямо преживяемостта един курс се равнява на лъчелечение с 30 Gy при пациенти със среден и нисък риск; съществува повишен риск от вторична неоплазия, индуцирана от лъчелечение.

I.2. При стадий IIА, В и непроведено лъчелечение

- ВЕР (3 курса)
Bleomycin – 30 mg тот. доза I.M. 2, 9 и 16 ден
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ден
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
 Повторение през 4 седмици.
- Bleomycin* 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 курса).

I.3. При стадий IIС–IV

Лечението започва с химиотерапия:

- (i) ВЕР (4 курса) или
 (ii) EP (4 курса), или
 (iii) *Etoposide* + *Cisplatin* ± *Bleomycin*
Etoposide – 100 mg/m² 1-5 ден
Cisplatin – 50 mg/m² 1-2 ден
 ± *Bleomycin* – 30 mg тот. доза 1, 8, 15 ден (само за стадий IIС, III).

I.4. При резидуален тумор след лъчелечение

- (i) при резидуален тумор под 3 cm – активно наблюдение;
 (ii) при резидуален тумор над 3 cm – хирургично лечение, последвано от ВЕР – 3 курса, ако хистологичното изследване покаже наличие на злокачествен тумор.

I.5. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

- PEI
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ден
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ден
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 4 седмици.
- VelP
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ден
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ден
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
 Повторение през 4 седмици.
- TIP
Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. 1 ден в 24-часова инфузия
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 60-минутна инфузия, 2-5 ден
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, 2-5 ден
 Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращи фактори.

II. Несеминолни тумори

Препоръчва се лечение от химиотерапевти с опит в лечението на рак 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 медиастинум, 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 медиастинум, 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 медиастинум, наличие на други висцерални метастази (освен белодробни).

- При стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери – адювантна химиотерапия не се провежда и не се препоръчва ретроперитонеална лимфна дисекция.
- При стадий I със съдова инвазия – провежда се адювантна химиотерапия: ВЕР (2 курса).
- При стадий IIА, В – препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия: ВЕР (2 курса).
- При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV се провежда химиотерапия според прогнозата на болестта.
- 4.A. При добра прогноза:
 - ВЕР (3 курса) или
 - EP (3 курса), или
 - PVB (3 курса)
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ден
Bleomycin – 30 mg тот. доза I.M. 2, 9 и 16 ден
 Повторение през 4 седмици.
- 4.B. При средна или лоша прогноза:
 - ВЕР (4 курса) или
 - EP (4 курса), или
 - PVB (4 курса).
- Спасителна химиотерапия при резистентни тумори:
 - PEI;
 - VelP
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ден
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ден
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
 Повторение през 4 седмици.
 - TIP
Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. 1 ден в 24-часова инфузия
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 60-минутна инфузия, 2-5 ден
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, 2-5 ден
 Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращи фактори.

III. Екстрагонадни тератокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при рак на тестис.

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Те са слабо чувствителни към цитостатично лечение. Химиотерапията не е стандартен метод на лечение.

I. Монохимиотерапия

Epirubicin – 80-120 mg/m² I.V. през 3 седмици.

II. Комбинирана химиотерапия

II.1. I линия

(i) *Epirubicin* + *Ifosfamide*

Epirubicin – 60 mg/m² I.V. 1 и 2 ген

Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V. 1-5 ген

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

Повторение през 4 седмици.

(ii) *Vincristine* + *Cisplatin* + *Ifosfamide*

Vincristine – 2 mg tot. доза I.V. 1 ген

Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген

Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 1-5 ген

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

Повторение през 4 седмици.

(iii) CYVADIC

Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V. 1 ген

Vincristine – 1.4 mg/m² I.V. 1 ген

Epirubicin – 70 mg/m² I.V. 1 ген

Dacarbazine – 400 mg/m² I.V. 1-3 ген

Повторение през 3 седмици.

II.2. II линия

1. *Cisplatin* + *Actinomycin D*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Actinomycin D – 0.5 mg дневно I.V. 1 и 2 ген

Повторение през 3 седмици.

2. *Trabectedin* – 1.5 mg I.V. 24-часова инфузия, 1 ген

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Това са редки мезенхимни тумори, произхождащи главно от храносмилателен тракт. Срещат се и в други органи и системи. Диагнозата се поставя имунохистохимично въз основа на експресия на специфични рецептори и се определят степени на риск. Прилага се прицелно лечение.

1. Агювантна терапия (при болни с висок риск)

Imatinib – 400 mg дневно P.O.

2. I линия

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

3. II линия

(i) *Imatinib* – до 800 mg дневно P.O. до прогресия;

(ii) *Sunitinib* – 50 mg дневно P.O. 28 последователни дни с 14 дни почивка, до прогресия.

МАЛИГНЕН КОЖЕН МЕЛАНОМ

I. Агювантна имунотерапия

Провежда се при пациенти с „дебели“ меланоми, които имат висок риск за поява на рецидиви. Лечебен ефект е установен само при *Interferon-alpha*. Използването на BCG ваксина има само историческо значение.

II. Лечение на метастази в регионални лимфни възли

Провежда се системна химиотерапия със или без имунотерапия:

1. *Dacarbazine* – 250 mg/m² I.V. 1-5 ген

Повторение през 21 дни.

III. Лечение на локални рецидиви и далечни метастази

Провежда се системна химиотерапия със или без имунотерапия. При наличие само на интранзитни метастази химиотерапия не е показана поради липса на лечебен ефект.

1. Химиотерапия – прилагат се комбинирани схеми:

(i) *Carmustine (Lomustine)* + *Dacarbazine*

Carmustine (Lomustine) – 100 mg/m² I.V. (P.O.) 1 ген

Dacarbazine – 250 mg/m² I.V. 1-5 ген

Повторение през 45 дни.

(ii) *Lomustine* + *Dacarbazine* + *Cisplatin*

Lomustine – 100 mg/m² P.O. 1 ген

Dacarbazine – 250 mg/m² I.V. 2, 3 и 4 ген

Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 2, 3 и 4 ген

Повторение през 45 дни.

(iii) *Lomustine* + *Vincristine* + *Actinomycin D*

Lomustine – 100 mg/m² P.O. 1 ген

Vincristine – 15 mg/m² I.V. 1 и 7 ген

Actinomycin D – 1 mg/m² I.V., 2 пъти седмично

Повторение през 30 дни.

2. Имунотерапия

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

РАК С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД

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

I. Плоскоклетъчен карцином

Cisplatin + *Etoposide*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Etoposide – 200 mg tot. доза I.V. 1-3 ген

Повторение през 4 седмици.

II. Агенокарцином и недиференциран карцином

Cisplatin + Epirubicin + Fluorouracil

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ден

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-3 ден

Повторение през 3 седмици.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ

Най-често в скелета метастазира рак на млечна жлеза, простата, бял дроб, бъбрек и др. Водещо е лечението на първичния тумор (химиотерапия, хормонотерапия и др.). За предотвратяване на усложнения от костни метастази (патологични фрактури, компресия на гръбначен мозък, хиперкалциемия и др.) 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. При костни метастази

Препоръчва се парентерално приложение на бифосфонати, а при невъзможност – перорално. Преди всяка инфузия се изследва серумно ниво на калций и креатинин. Венозните инфузии на бифосфонати се правят през 3-4 седмици.

1. Костни метастази от рак на гърда:
 - (i) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия;
 - (ii) *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия (при креатининов клирънс ≥ 50 ml/min) или *Ibandronate* – 50 mg/дневно P.O.;
 - (iii) *Clodronate* – 1600 mg/дневно P.O. (табл. 400 mg) или 1040 mg дневно P.O. (капс. 520 mg);
 - (iv) *Pamidronate* – 90 mg дневно I.V. 2-часова инфузия.
2. Костни метастази от рак на простата:
 - (i) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.
3. Костни метастази от други солидни тумори:
 - (i) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия;
 - (ii) *Pamidronate* – 90 mg дневно I.V. 2-часова инфузия.

При пациенти, провеждащи ендокринна терапия по повод рак на гърда или андроген-депривираща терапия по повод рак на простата, 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 КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР (G-CSF)

I. Профилактично приложение на G-CSF

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

1. Оценка на риска за фебрилна неутропения (ФН) (извършва се преди всеки химиотерапевтичен курс): (а) рискови фактори, свързани с химиотерапевтичния режим (ХТР): (i) стандартни ХТР: $\geq 20\%$, 10-20%, $< 10\%$ (виж Приложение А); (ii) дозозвоплътни и дозозвоинтензивни ХТР (виж Приложение Б); (б) 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 пърформанс/хранителен статус; (vii) увредена бъбречна, чернодробна или сърдечностъдова функция; (viii) цел на терапията: (i) потенциално лечебна/агювантна; (ii) удължаваща преживяемостта; (iii) палиативна.
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 дозозвоплътни или дозозвоинтензивни ХТР, когато редукцията на интензивността е свързана с влошаване на прогнозата.

II. Терапевтично приложение на G-CSF

Целта му 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: (а) обсъждане на приложение при рискови фактори за инфекциозни усложнения или лош клиничен изход: сепсис, възраст > 65 години, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) $\leq 0.1 \times 10^9/l$, очаквана продължителност на неутропения > 10 дни, пневмония, инвазивна фунгиална инфекция, други клинично-документирани инфекции, начало на фебрилитет в болница; (б) 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.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

I. Основни понятия и дефиниции

1. Фебрилна неутропения (ФН): повишена аксиларна температура над 38.0° C в продължение > 1 час, абсолютен неутрофилен брой

(АНБ) $< 0.5 \times 10^9/l$ или $< 1.0 \times 10^9/l$ с тенденция за намаляване пог $0.5 \times 10^9/l$ в следващите 48 часа.

2. Микробиологично документирана инфекция: (1) инфекция в кръвта, причинена от бактерии (бактериемия) или фунги (фунгемия), без идентифициран инфекциозен фокус; (2) микробиологично доказано място на инфекция.
3. Клинично документирана инфекция: фебрилитет с ясно локализирано клинично доказателство за инфекция, без идентифициран причинител.
4. Фебрилитет с неясен произход: фебрилитет без клинично или микробиологично доказателство на инфекция.

II. Начална клинична оценка

1. Анамнеза и обективно изследване: (1) места на периферен венозен път и/или централен венозен катетър (ЦВК); (2) кожа, нокътно ложе; (3) бял гроб и синуси; (4) устна кухина, фаринкс, хранопровод, черва, ректум; (5) перивагинална/периректална област, анус.
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.
3. Лабораторни/образни изследвания: (1) кръвна картина, диференциално броене, серумна урея, креатинин, електролити, аминокиселини, билирубин, С-реактивен протеин; (2) обсъждане за рентгенография на бял гроб, уринен анализ и пулс-оксиметрия; (3) рентгенография на бял гроб при респираторни симптоми.
4. Микробиология: (1) хемокултура (бактериална и фунгиална) от поне две места: периферна вена + ЦВК (от всеки лumen), 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.
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.

1. Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск (виж т. IV); (2) най-чести потенциални патогени, вкл. антибиотик-резистентни, продуциращи широкоспектрни бета-лактамази (ESBL), ванкомицин-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/лекарствена алергия; (7) предхождаща антибиотична терапия/профилактика; (8) бактерицидност, широк спектър, антипсевдомонасно покритие.

2. Интравенозна монотерапия: *Cefepime*, *Ceftazidime*, *Imipenem/Cilastatin*, *Meropenem*, *Piperacillin/Tazobactam*.
3. Интравенозна комбинирана терапия: (1) аминогликозид⁸ + антипсевдомонасен пеницилин ± бета-лактамазен инхибитор или широкоспектрен цефалоспорин (*Cefepime*, *Ceftazidime*); (2) *Ciprofloxacin* + антипсевдомонасен пеницилин.
4. Орална комбинирана терапия при нисък риск: (1) *Ciprofloxacin* + *Amoxicillin/clavulanate* (при пеницилинова алергия – *Ciprofloxacin* + *Clindamycin*); (2) не се препоръчва орален антибиотик след про-флактика 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 $\leq 0.1 \times 10^9/l$ и ≥ 7 дни⁹; (iv) чернодробна дисфункция (петкратно завишени аминокиселини); (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 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 $\leq 0.1 \times 10^9/l$ за < 7 дни; (iv) добър перформанс статус (ECOG 0-1); (v) чернодробна функция с \leq трикратно завишени аминокиселини; (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: посявка за HSV и гъби, биопсия на суспектни за плесени лезии; (ii) лечение: обсъждане за анти-HSV- или системна антифунгиална терапия; (б) при соор: *Fluconazole* (първа линия) или *Voriconazole* (при рефрактерност); (в) при везикуларни лезии: (i) изследвания: посявка за HSV и VZV; (ii) лечение: анти-HSV терапия.

⁸ Групата е с потенциална нефротоксичност, намаляваща чрез еднократно приложение, освен в случаи с менингит или ендокардит.

⁹ Рисков фактор при пациенти с много курсове на миелосупресивна химиотерапия, с метастатична костна болест, лъчетерапия на малък таз, гръбначен стълб или дълги кости.

- V.2. Хранопровод: (а) при ретростернална болка, дисфагия/одинопфагия; (i) изследвания: посявка за гъби; (ii) лечение (според наличие на соор или периорален херпес): *Fluconazole* (първа линия) и *Voriconazole* (при рефрактерност) или *Acyclovir* (при висок риск за CMV – *Ganciclovir* или *Foscarnet*).
- V.3. Синуси: (а) при болка, периорбитален целулит, носни улцерации, едностранно съзотечене: (i) изследвания: СТ/орбитална MRI, оториноларингологичен/офталмологичен преглед, посявка на секрет; (ii) лечение: *Vancosucin* (при периорбитален 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, аминотрансаминази, билирубин, амилаза, липаза; (ii) лечение: *Metronidazole* (при суспектен *C. difficile*).
- V.5. Периректална болка: (i) периректално изследване; (ii) лечение: обсъждане на ентерококова инфекция, седящи 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: *Vancosucin* (начално или при липса на отговор след 48 часа); (б) при тунелна инфекция: (i) изследвания: хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: преместване на катетъра, *Vancosucin*.
- V.8. Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посявка на хранка, назална посявка, тест за *Legionella*, серумен галактоманан или бета-глобулин тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, СТ на гръден кош; (ii) лечение: *Azithromycin* или респираторен флуорохинолон (при суспектна атипична пневмония), *Vancosucin* 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 *Vancosucin*.
- V.10. Рани: (i) изследвания: посявка; (ii) лечение: обсъждане за *Vancosucin*.
- V.11. Везикулозни лезии: (i) изследвания: аспирация или скрап за VZV или HSV; (ii) лечение: обсъждане за *Acyclovir*.
- V.12. Дисеминирани папули или други лезии: (i) изследвания: аспирация или биопсия за микробиология (бактерии, гъби, микобактерии) и хистология; (ii) лечение: обсъждане за *Vancosucin* 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*) + *Vancosucin* + *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“ *Vancosucin* лечението продължава; (в) антибиотичният режим продължава до АНБ $\geq 0.5 \times 10^9/l$ и продължаващо покачване.
- VII.2. Продължителност на АБЛ при документирани инфекции: (а) началното АБЛ продължава до достигане на АНБ $\geq 0.5 \times 10^9/l$ и продължаващо покачване; (б) АБЛ се индивидуализира на базата на: неутрофило 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 Грам (-) патогени – 10-14 дни, с Грам (+) 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 $\geq 0.5 \times 10^9/l$ се прекъсва; (б) при АНБ $< 0.5 \times 10^9/l$: (i) продължава до възстановяване на неутропенията или (ii) превключване на орални антибиотици до възстановяване на неутропенията (*Ciprofloxacin* – 500 mg всеки 8 часа + *Amoxicillin/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.

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 Грам (-) и Грам (+) 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).
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

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.
- 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; (д) предоставяне на телефонна домашна връзка за 12-24 часа.
 - 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*.
 - 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 фебрилитет на 3-5-и ден; (г) невъзможност за продължаване на АБЛ (орален интолеранс).

Х. Антибактериална профилактика при неутропения

Обсъждане за респираторни хинолони (*Levofloxacin*, *Ciprofloxacin*) при очаквана продължителност на неутропения ($ANC < 1.0 \times 10^9/l$) повече от 7 дни.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АНЕМИЯ, СВЪРЗАНА С РАК

Анемията е често срещан синдром при пациенти със солидни злокачествени тумори. Съвременното лечение е с рекомбинантен еритропоетин (епоетин) – *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, кръвене, 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.

- При пациенти с анемия, свързана със солидни злокачествени 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.
- При пациенти с анемия е необходимо провеждане на хемотрансфузии преди започване на химиотерапия за достигане на желаните стойности на Hb.
- При пациенти с ниско серумно желязо се препоръчва приложе-

нието на венозен желязен препарат до достигане на нормални стойности на тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК).

- 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.
- Лечението продължава до достигане и поддържане на стойност на Hb < 120 g/l и подобрение на симптомите на анемия. При достигане на нормални стойности на Hb дозата се намалява чрез титриране.
- 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.

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ¹⁰

I. Доказателствена медицина

Лечебните препоръки в този раздел са формулирани въз основа на ясни категории на доказателственост за вида на химично активните компоненти, за индикациите им и техния ефект. Резултатите от клиничните изпитвания могат да бъдат само основа за решение на лекаря в полза на определена терапия. Винаги трябва да се вземат предвид индивидуалните особености на отделните пациенти и да се съобрази разликата между клинични изпитвания и реална практика.

II. Патофизиология и класификация на онкологична болка

Причините за болка, свързана със злокачествени болести, е показана на Таблица 1. Дефинира се като хронична или остра. Различават се три типа болка: (i) обусловена от тумор, (ii) вследствие на антитуморна терапия и (iii) необусловена от тумор (Табл. 1).

Таблица 1. Причини и честота на онкологична болка.

Обусловена от тумор (60-90%)
<ul style="list-style-type: none"> • Инфилтрация на кости/мускули/меки части на тялото • Компресия и инфилтрация на нерви, кръв и лимфни съдове • Туморни некрози на лигавици с язви и перфорация • Мозъчен оток
Допълнително при 5-20% от случаите ("туморно асоциирани")
<ul style="list-style-type: none"> • Паранеопластичен синдром • Невралгия от херпес зостер, гъбична инфекция • Тромбоза на вени, лимфогем • Декубитус

¹⁰ Разделът е консенсусно становище на Българско онкологично дружество и Българско научно медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология.

Вследствие на антитуморна терапия (10-25%)
<ul style="list-style-type: none"> • Операция (лезии на нерви, зарастване на рана, едем, мускулен спазъм) • Лъчелечение (фиброза, невропатия, остеомиелит, микози) • Химиотерапия (възпаление, кръвоизлив, кръвен оток, мукозити, невропатии)
Необусловена от тумор (3-10%)
<ul style="list-style-type: none"> • Мигрена • Главоболие, неспецифични болки в гърба, ревматоиден артрит

Болката, обусловена от тумор, може да се класифицира по-подробно според място, сила и механизъм (Табл. 2).

Таблица 2. Класификация на болка, обусловена от тумор.

Болка, засягаща сензорни рецептори
<ul style="list-style-type: none"> • Соматична болка (остра, пронизваща, локализирана) • Болка в кости или надкостница (ясна, поддаваща се на локализиране, предимно при натоварване на тяло и при определени движения) • Болка в мускули/меки части на тялото (пронизваща, тежка, продължителна или предизвикана от определено движение, силна болка на лигавици) • Ишемична болка (усилва се при движение, лилаво-синкави промени в цвят на кожа) • Висцерална болка (тъпа, трудно се локализира, колики)
Невропатична болка (дисастезия – прекалена чувствителност, алодиния, хипо- или хиперастезия, хипералгезия)
<ul style="list-style-type: none"> • Остра болка (остра, пронизваща, продължителна, атакуваща) • Силна, продължителна болка • Поносима болка (не се свързва с определена инервационна област, а се определя като интензивно разстройство)

III. Диагноза на онкологична болка

Провежда се точно проучване на анамнеза и физикален преглед с неврологичен статус. Анамнезата на болката съдържа физикални, социални и духовни фактори. Усилването на болки при пациенти, които досега не са имали симптоми или са били контролирани, изисква повторна проверка на диагнозата и трябва винаги да се мисли за нарастване на тумора или поява на метастази. Трябва да се вземе под внимание кога соматичната болест не може сама по себе си да обоснове интензитета или силата на болките.

IV. Индикации за лечение на онкологична болка

При известна онкологична диагноза най-напред се анализират каузалните възможности за лечение (операция, химио-, хормоно-, имуно-, лъчелечение или радиоизотопна терапия), които водят до премахване или намаляване на тумора, или поне могат да служат като начало на палиативна терапия. Симптоматична немедикаментозна или медикаментозна болкова терапия се прилага, когато каузалните възможности за лечение са изцяло изчерпани. Необходим и целесъобразен е паралелният подход.

V. Цел на лечението

Преди всичко се преследва намаляване на болката до степен, носима за пациента. Целта да се прекрати болката е нереалистична, така че стремежът е към постепенно облекчаване (през нощта, по време на кратка почивка и накрая при движение). На пациента трябва да се обясни да избягва нереалистични очаквания от терапията. От друга страна, много причини водят до нисък относителен дял на терапевтичен контрол (Табл. 4).

Таблица 4. Причини за недостатъчен контрол на онкологична болка.

<ul style="list-style-type: none"> • Неправилна диагноза на болка • Подценяване на интензитета на болка • Прекалено дълъг интервал между дозите • Прекалено ниска доза • Предпочитане на слаби опиоиди • Страх от поносимост и пристрастяване • Страх от зависимост • Непознаване на анестезиологични медикаменти, подлежащи на специален режим на изписване и прием • Непознаване на съответното действие на опиоид • Отдаване на прекалено значение на рискове от прилагане на опиоидна терапия • Липсваща употреба на коаналгетици • Необмисляне на специални методи за лечение
--

VI. Немедикаментозно лечение

VI.A. Общи мерки

Трябва да се обърща внимание на това, че онкологичните пациенти се нуждаят от осигуряване на подкрепяща, разбираща и утешаваща среда от страна на религиозна общност или социални служби и от психотерапевтични интервенции при кризисни ситуации.

VI.B. Психосоциални мерки

Наред с психоонкологичните подходи (напр. пациент-центрирана разговорна терапия, подкрепящи дискусии с партньор или семейство) може да се предприемат целенасочени мерки и техники за намаляване на напрежението (хипноза и др.). Преди всички на пациентите вдъхват сигурност грижовното и съпричастно обгрижване от страна на лекуващи лекари и болногледачи, непрекъснатото внимание по време на терапевтичната връзка.

VI.C. Поведение при болка от лимфоедем

Особено важно е психотерапевтично лечение на лимфоедем. Намаляване на притискането посредством лимфен дренаж и масажи води до облекчаване на болката.

VI.D. Лъчево и радионуклеарно лечение

Лъчелечение е ефективно при болезнени метастази на кости. Облекчаване на болка се постига след 2-4 седмици, поради което междуверменно е необходима медикаментозна аналгезия. След първоначално облъчване може да се получи и усилване на болката. Приложението на радиоизотопи (¹⁵³Samarium-EDTMP или ⁸⁹Strontium) води до намаляване на болката при множествени костни метастази.

VII. Лекарствено лечение

Световната здравна организация (WHO) препоръчва: (1) неинвазивно перорално лечение, когато е възможно; (2) продължително лечение по установен график и (3) лечение според стадия на болестта.

VII.A. Неинвазивно перорално лечение

Чрез неинвазивни форми на апликация (перорална и трансдермална) пациентът запазва своята независимост. Прилагането на перорални медикаменти трябва да бъде прекратено, когато води до непреодолимо повръщане или неповлияваща се констипация, или когато пероралният прием е невъзможен. В тези случаи благоприятен ефект имат трансдермалните системи.

VII.B. Продължително лечение по установен график

За хронични и продължителни болки трябва да се прилага продължително лечение. При употреба на опиоиди, забавящи действието на болката, ефективността на медикамента в терапевтичната схема може да се поддържа чрез практични интервали на прием. При перорален прием е необходимо наличие на интервал между приемите от 8-12 часа, докато при трансдермална терапия пластирите се сменят на 72-84 часа.

VII.C. Лечение според стадия на болестта

Схемата се основава на различно и последователно изградено лечение, което в дадения случай трябва да се приспособи към индивидуалните потребности (виж Табл. 5) и придружаващи болести (виж Табл. 6 и 7). Съобразно с това в лечението трябва да се предвиди стъпаловиден подход с три фази (Фиг. 2).

Успешното лечение не означава, че трите фази (стъпки) трябва да се преминават в строго определен ред. При очаквано по-бързо прогресиране на болката трябва да се започне ранна терапия с опиоиди от фаза 3. Ако болките не са силно изразени и не се очаква скорошен прогрес, е оправдана употреба на опиоиди от фаза 2. При малък брой особени случаи (рак на панкреас с висцерални болки в горна част на корем) трябва да се изпробват невроблокери (местна анестезия, невролитични блокери).

Фигура 2. Стъпаловиден подход на WHO за лечение на онкологична болка.

<p>Фаза 3</p> <p>силен ефикасен опиоид ± неопиоиден аналгетик ± коаналгетик и/или помощно средство</p>
<p>Болка</p>
<p>Фаза 2</p> <p>лек ефикасен опиоид ± неопиоиден аналгетик ± коаналгетик и/или помощно средство</p>
<p>Болка</p>
<p>Фаза 1</p> <p>неопиоиден аналгетик ± коаналгетик и/или помощно средство</p>
<p>Болка</p>

Ранна невролиза на висцерални симпатикови ганглии (plexus coeliacus) се прилага ефективно както при висцерални туморни болки, така и при напреднали стадии на туморна болест. Трябва да се вземе под внимание приложение и на епидурални, интракратетърни и интравенозни опиоиди, евентуално в комбинация с локални анестетици или помощни вещества (напр. *Clonidine*).

Според Европейската лекарствена агенция (EMA) нестероидните противовъзпалителни средства могат да бъдат прилагани при пациенти със значителен риск за сърдечностъждови усложнения само след старателна преценка на съотношението полза-риск. При болни с гастроинтестинален риск трябва да се обмисли даване на профилактична доза блокери на протонната помпа (*Omeprazol* – 20 mg дневно) или *Misoprostol* – 4 x 200 µg дневно, но те не предпазват от язви в долна част на гастроинтестинален тракт. Антагонистите на H2-рецептори (*Ranitidin*) превъзхождат *Omeprazol* при профилактика на язви. Парентералният прием на нестероидни противовъзпалителни средства не носи предимства, но притежава потенциална опасност за анафилактичен шок. Употреба на ефервесцентни таблетки е по-добре за прием от пациенти с нарушения в гълтане и чревен пасаж. Съществуват малки, но клинично значими разлики в ефективността между перорални и ректални форми на приложение, както и между форми с кратък и забавен ефект.

Когато чрез самостоятелен прием на неопиоидни аналгетици не може да се постигне достатъчен контрол на болката, тогава те се комбинират със слаби опиоиди (виж Табл. 5), т.е. започва се едновременно приложение на различни субстанции. При дългосрочна терапия се предпочитат препарати със забавено действие. Формите с незабвено освобождаване са подходящи при титриране на дозата и като допълнителен медикамент при обострене на болката. Комбинирането на опиоиди от фаза 2 и 3 не е целесъобразно. Липсват доказателства за предимства на отделни опиоиди, затова изборът им се основава на индивидуалното състояние на пациента, съпровождащите симптоми и опита на лекаря. Ако опиоидното лечение вече е довело до поява на констипация, трябва по-рано да се започне комбинация с *Naloxone*.

Не съществува информация за пределна или максимална дозировка при замяна на слаби със силни опиоиди или ганни за дългосрочни ефекти при по-висока доза на слаби опиоиди. Замяната следва да се извършва винаги, когато при достатъчно дозирани слаби опиоиди не може да се постигне задоволителен контрол на болката. Комбинацията на слаби и силни опиоиди не е обоснована нито фармакологично, нито в резултати от клинични изпитвания.

Morphin и *Fentanyl* са най-често употребявани силно действащи опиоиди. Чистите µ-агонисти (*Morphin*, *Methadone*, *Oxycodon*, *Fentanyl*) имат предимство със силно аналгетично действие, без което ефективността им при увеличаване на дозата би се ограничила. При *Morphin* се предпочита перорален прием и три четвърти от пациентите се лекуват успешно с дневна доза до 250 mg. При необходимост може да се увеличи до 400 mg.

Таблица 5. Перорални аналгетици, нежелани странични реакции (НСР), лекарствени взаимодействия (ЛВ), фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) свойства.

Бележка: Назначаването на медикаменти от фаза 1 трябва да бъде в строго определени дози. Посочените най-високи дози на опиоиди от фаза 2 не трябва да се надвишават. Дозата на опиоиди от фаза 3 трябва да се титрира според индивидуални особености на пациента и в единични случаи може да надвишава препоръчителните дози. Полезно е дозировката да е съобразена с последни данни от съответната област. Някои субстанции (*Paracetamol*, *Metamizole* или *Tramadol*) в клиничната практика имат по-високи дневни дози при пациенти с онкологична болка.

Медикамент	Дневна доза (mg)	Продължителност на действие (в часове)	Значими НСР/ЛВ
Фаза 1 на WHO: <i>Paracetamol</i>	4-6 x 500-1000	4-6	НСР: Бронхоспазъм („аналгетик-астма“), токсичен хепатит (при дози > 8-10 g дневно). ЛВ: <i>Phenobarbital</i> , <i>Phenytoin</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Rifampicin</i> , злоупотреба с алкохол: увеличено увреждане на черен дроб (ФК); възможно усилване на ефективността на пероралните антикоагуланти (ФК), <i>Zidovudin</i> : неутропения.
<i>Ibuprofen retard</i> (30) <i>Diclofenac retard</i> (30)	2-3 x 800 2 x 50-150	4-6 12	НСР: гадене, повръщане, язва на стомашно-чревен тракт, бронхоспазъм, анафилактичен шок (аналгетична нетолерантност), увеличаване на трасаминазна и креатининова активност, повишаване на артериално налягане, нарушения в кръвна картина, едем; следва да се прилага с повишена предпазливост при сърдечна недостатъчност и повишен кардиоваскуларен риск. ЛВ: антикоагуланти: усилване на ефективността (ФД), кортикостероиди, алкохол: повишен риск от кръвоизливи (ФД), <i>Digoxin</i> , литий (<i>Lithium</i>), перорални лекарства за диабет, <i>Methotrexat</i> , валпроинова киселина (<i>Valproin</i>): усилване на ефективността (ФК); диуретици, антихипертонични лекарства: намаляване на ефективността (ФД); комбинация с АСЕ-блокери: повишена опасност от нарушения на бъбречна функция (ФД).
<i>Metamizol</i>	4-6 x 500-1000	4-6	НСР: снижение на артериално налягане, левкопения, гранулоцитоза, анафилактичен шок (при бързо интравенозно вливане, изключително рядко при перорален прием), тежки кожни реакции (синдром на <i>Lyell</i>) ЛВ: <i>Ciclosporin</i> : намаляване на ефективността (ФК).
Фаза 2 на WHO: <i>Dihydrocodein retard</i> (30) <i>Tramadol retard</i> (30)	2-3 x 60-180 2-3 x 100-300 2-3 x 100-200	8-12 (8-) 8-12	НСР: констипация, гадене, повръщане, седация, алергии, снижение на артериално налягане, редки невротоксични НСР (при свръхдоза), миоклония, алодиния, увеличаване на болка, халюцинации, кошмари, много рядко потискане на дишане, колапс: кумулация, анамнеза на гърчове. ЛВ: седативни средства, <i>Droperidol</i> , алкохол: увеличена седация или потискане на дишане (ФД), стероидни противвъзпалителни средства, трициклични антидепресанти, МАО-блокери: гърчове, халюцинации, сърдечносъдови увреждания (ФД), <i>Carbamazepin</i> : намалена аналгезия (ФК), мускулни релаксанти: усилване на ефективността (ФД).
Фаза 3 на WHO: <i>Morphin</i> <i>Morphin retard</i> (30) <i>Fentanyl</i> (ТТС)	6 x 5-500 2-3 x 10-500 1-2 x 20-500	4 8-12 12-24	
<i>Oxycodon retard</i> <i>Oxycodon combinations</i> (30)	2-3 x 10-400 2-3 x 4-200 2 x 10 - 80	8-12 8-12 12	
retard – със забавено освобождаване (30) ТТС – трансдермална терапевтична система			

Таблица 6. Пациенти с особено висок риск за лечение с нестероидни противовъзпалителни средства.

Гастроинтестинални усложнения
<ul style="list-style-type: none"> • > 65/70 години • Анамнеза за язвена болест (инфекция) • Анамнеза за гастроинтестинално кървене • Други гастроинтестинални заболявания като язвен колит или болест на <i>Crohn</i> • Едновременен прием на кортикостероиди, антикоагуланти, ацетил-салицилова киселина (в ниски дози) или антидепресанти от типа на стероидни противовъзпалителни средства • Стрес • Злоупотреба с алкохол или алкохолна зависимост • Тежка придружаваща болест
Нарушения на бъбречна функция
<ul style="list-style-type: none"> • > 65/70 години • Анамнеза за бъбречна болест • Артериална хипертония • Сърдечна недостатъчност • Едновременен прием на диуретици или ACE-блокери • Дефицит на течности

Ако пациентите не са в състояние да приемат опиоиди в перорална форма, съществуват алтернативи за трансдермално и подкожно приложение (виж Табл. 8). *Fentanyl* показва съпоставима ефективност в сравнение с *Morphin* със забавено освобождаване.

VII.D. Пробивна онкологична болка

Освен наличните продължителни болки, повече от половината от пациентите имат т.нар. пробивни болки (пристъпи на болка). Те траят няколко минути, но понякога са по-продължителни. В тези случаи пациентите трябва да имат на разположение един бързо действащ допълнителен медикамент (опиоид с незабавно освобождаване). Предпочита се *Morphin* с незабавно освобождаване (перорално, подкожно). Може да се започне с приблизителна доза от 1/6 до 1/10 от количеството на медикамента за продължително лечение. В случай на спешна нужда се прилага интравенозна апликация на тази доза. Под контрол на циркулация и кислородна сатурация се инжектират за пет минути 2-5 mg *Morphin* (до поява на непоносими странични ефекти като умора или повръщане). Така титрираната доза дава възможност за преценка на нуждата от аналгетици. Необходимата 24-часова доза се определя, като първоначално титрираното количество се увеличи шесткратно. През следващите дни пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение.

VIII. Нежелани лекарствени реакции

Спектърът на странични реакции от опиоиди е представен на Табл. 9. Важна е концепцията за превключване на опиоид (opioid rotation, opioid switching): при неефективност или непоносимост спрямо даден опиоид той може да се замени с друг при средно еквивалентно потенцирани дози. Целесъобразно е да се смени и пътят на апликация, например от перорален на подкожен. Нама-

ляването на дозата води до обратен ход на страничните реакции, без да намалява аналгезията. Симптоматично третиране с помощни лекарствени средства е необходимо, когато дозата на опиоида не може да се понижи, без да се увеличи болката. Липсват доказателства за избор и дозировка на лаксатива при опиоидна констипация, но при започване на терапия трябва профилактично да се въведе прием на слабително средство. За третиране на гадене и повръщане се използват допаминови антагонисти като *Metoclopramide*, а при раздразнителност или халюцинации е препоръчителен прием на невролептик. Болни с новоназначена терапия или с увеличена доза (в първите 7-14 дни) не трябва да шофират. От юридическа гледна точка пациентът е задължен да проверява работоспособността си преди началото на всяко пътуване. В хода на терапията първоначално честите нежелани странични ефекти намаляват или изцяло изчезват, но по отношение на констипацията не възниква поносимост. Може да се срещне физическа зависимост, проявяваща се при снижение на дозата на опиоиди със симптоми на абстиненция (тахикардия, изпотяване, безпокойство). Онкологичните пациенти по-рядко развиват физическа зависимост от високи дози опиоиди. Анамнеза за пристрастяване не означава по-висок риск, но може да усложни постигането на добър контрол на болката.

IX. Допълнителна терапия (коаналгетици)

Коаналгетик е полезен при невропатични онкологични болки (Табл. 10). Може да подобри опиоидната аналгезия и да доведе до намаляване на дозата (неопиоидна ефективност). Употребяват се антидепресивни средства, глюкокортикостероиди и бифосфонати (при костни болки). Могат да се приложат също и антиконвулсивни средства. Приемът на невролептици крие опасност от екстрапирамидни странични ефекти. Най-използвани са неселективни инхибитори на моноаминовата обмяна (трициклични антидепресанти) и обикновено се комбинират с опиоиди. Ефективността на антиконвулсивни средства е доказана при различни хронични болки. Глюкокортикостероидите се употребяват като помощни вещества въз основа на своите антиедемни и антиинфламаторни ефекти. Водят до благоприятен ефект чрез приповдигане на настроението и усилване на апетита.

X. Алтернативи на перорални медикаменти

Когато перорални и трансдермални терапевтични форми изчерпят своите възможности, в съображение идва субкутанна опиоидна терапия с инжекции или инфузии. Алтернатива е и ректално приложение на *Morphin*. Специални техники за апликация на медикаменти в близост до гръбначен стълб (опиоиди, комбинирани с локални анестетици или алфа-агонисти) се прилагат рядко. При тумори в областта на уста и фаринкс с нарушения в гълтането могат да се използва стомашна сонда, трансдермална апликация (опиоидни пластири) или PEG-сонда. Интравенозна инфузия се прави само от опитен персонал поради опасност от инцидентна свръхдоза. Когато опиоид се инфузира епидурално, субарахноидално или интравентрикулно, се стига до продължително снижение на болката. Интрамускулни инжекции не трябва да се прилагат при терапия на онкологична болка.

Таблица 7. Аналгетична терапия при чернодробна и бъбречна недостатъчност (по *Tegeder, Lotsch und Geisslinger*).

Медикамент	Чернодробна недостатъчност	Бъбречна недостатъчност
Фаза 1 на WHO		
Нестероидни противовъзпалителни средства <i>Ibuprofen retard</i> (30) <i>Diclofenac retard</i> (30)	нормална доза снижение на дозата	избягва се приложение при силно редуцирана бъбречна функция
Аналгетици <i>Paracetamol</i>	избягва се употреба	снижение на дозата при силно редуцирана бъбречна функция
<i>Methamizol</i>	снижение на дозата	снижение на дозата
Фаза 2 на WHO		
<i>Dihydrocodein</i> <i>Tramadol</i>	няма данни снижение на дозата	снижение на дозата снижение на дозата
Фаза 3 на WHO		
<i>Morphin</i>	евентуално снижение на дозата* при тежка чернодробна недостатъчност	снижение на дозата*
<i>Fentanyl</i>	нормална доза	повишен контрол, обмисляне на алтернативи снижение на дозата*
<i>Oxycodon</i>	снижение на дозата*	
retard – със забавено освобождаване (30) *съблюдава се ограничението на бъбречна и чернодробна функция при титриране на дозата.		

Таблица 8. Еквивалентни дози на силни перорални опиоиди (фаза 3 на WHO).

	Дневна доза	Примерна дневна доза	Съотношение на употреба на перорален <i>Morphin</i> към употреба на други форми на апликация на <i>Morphin</i> /други опиоиди
<i>Morphin</i>	60 mg	3 x 20 mg (30 I) 1 x 60 mg (30 II)	
Алтернативи на пероралната форма на приложение на <i>Morphin</i> :			
• ректална	60 mg	6 x 10 mg	1/1
• S.C. (субкутанна)	20–30 mg	6 x 3 (-5) mg	2–3/1
• I.V. (интравенозна)	20–30 mg	20–30 mg на инфузия	2–3/1
• епидурална	6 mg	3 x 2 mg	10/1
• интракатетърна	0.6 mg	3 x 0.2 mg	100/1
<i>Oxycodon</i> (перорално)	30–40 mg	2 x 20 mg (30)	1.5/1
Еквивалентни дозировки при алтернативни форми на приложение			
<i>Fentanyl</i> (трансдермално)	0.6 mg	25 µg/час за 48–72 часа	100/1
* също при интравенозно и субкутанно приложение (поради висок риск при инжектиране, макар и със съпоставима ефективност, интрамускулното инжектиране на опиоиди се приема за остаряло)			

Таблица 9. Странични реакции при терапия със силни опиоиди (по *Klaschik*).

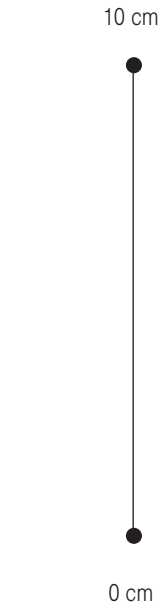
Странични реакции	Честота	Зависимост от доза	Проява на поносимост	Третиране
Констипация	много често	да	не	Профилактика с лаксативи
Гагене	често	не	да (3-7 дни, понякога по-дълго)	Първоначална профилактика с анти-метици
Седация	първоначално често	да	да (3-7 дни, понякога по-дълго)	Малък седативен ефект при дългосрочна терапия
Обърканост	рядко	да	не	Снижение на дозата (смяна на медикамента)
Халюцинации	рядко	не	не	Снижение на дозата (смяна на медикамента)

Таблица 10. Лекарства за невропатична болка или болка от компресия на нерви, нежелани странични реакции (НСР), лекарствени взаимодействия (ЛВ), фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) свойства.

Лекарство/група	Начална доза (mg/ден)	Най-висока доза (mg/ден)	Значими НСР/ЛВ
Неселективни инхибитори на моноаминовата обмяна (невропатични болки)			
<i>Amitriptylin</i> <i>Doxepin</i> <i>Clomipramin</i> <i>Imipramin</i>	10–25 (за нощ) 10–25 (за нощ) 2 x 10 (през деня) 2 x 10 (през деня)	рядко > 75 рядко > 75 рядко > 75 рядко > 75	НСР: седация, антихолинергични ефекти (сухота в уста, нарушения в акомодация, тахиаритмия, загуба на съзнание при пациенти с глаукома и простатна хипертрофия), ортостатични нарушения, снижение на прага за гърч/спазъм, повишени чернодробни ензими. ЛВ: усилване действието на директни симпатикомиметици, MAO-блокери, усилване на антихолинергично действие на <i>Athropine</i> , антихистамини, невролептици, медикаменти за терапия на болест на Паркинсон, на седращо действие от алкохол и други седативно-хипнотични вещества. Отслабване на действие при съвместна употреба с <i>Clonidin</i> .
Антиконвулсивни средства (невропатични средства)			
<i>Carbamazepin</i> <i>Phenytoin</i> <i>Clonazepam*</i> <i>Gabapentin</i> <i>Pregabalin</i>	100–200 (при необходимост със забавено освобождаване) 100–200 0,5–1 3 x 100 2–3 x 50	1200–1800 400, контрол на кръвната картина (10–20 mg/l) 4–8 2400–3600 600	НСР: седация, сънливост, атаксия, обърканост, нарушения в зрение, загуба на апетит, изменения в кръвна картина, нарушения на чернодробна функция; при <i>Phenytoin</i> , <i>Carbamazepin</i> : нарушения в сърдечен ритъм, кожни реакции (синдром на <i>Lyell</i>). ЛВ: виж специализирана информация. НСР: световъртеж, снижение на дозата при бъбречна недостатъчност.

Глюкокортикостероиди (нервна компресия, повишено вътречерпно налягане)			
<i>Dexamethason</i>	първоначална доза: 8-24 mg; възможно е да бъде постепенно снижена след няколко дни	поддържаща доза: 0.5-4	НСП: повишено вътреочно налягане, катаракта, еуфория, депресия, раздразнителност, повишен апетит и импулсивност, повишаване на кръвна глюкоза, серумен натрий (едем) и артериално налягане, повишено отделяне на калий (ритъмни нарушения), повишен риск от тромбоза, стомашни болки. ЛВ: сърдечни гликозиди: действието им се усилва поради липса на калий (ФД); салдиуретици: допълнителна липса на калий (ФД); антидиабетни медикаменти: снижение на кръвна глюкоза (ФД); нестероидни противовъзпалителни средства: повишена опасност от язва (ФД); кумаринови деривати: снижение на време за съсирване (ФД).
* Не е разрешено за употреба при лечение на болка			

Фигура 4. Оценка на интензитета на болка и пърформанс статус.

Най-силна болка, която можете да си представите.	10 cm 	10 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/>	много силна <input type="checkbox"/> силна <input type="checkbox"/> средна <input type="checkbox"/> лека <input type="checkbox"/> без болка <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> нуждаещ се от грижи, постоянно на легло/болен 3 <input type="checkbox"/> ограничена възможност да се самообгрижва, > 50 % от времето в будно състояние прекарва на легло 2 <input type="checkbox"/> неработоспособен, може да стои в изправено положение > 50 % от времето в будно състояние 1 <input type="checkbox"/> работоспособен, може да извършва лека работа 0 <input type="checkbox"/> нормална активност/ работоспособност
Без болка.	0 cm			
VAS		NRS		VRS
Интензитет на болка				Пърформанс статус

XI. Бисфосфонати

Бисфосфонат се назначава за превенция на усложнения в скелета при пациенти с метастатична костна болест. Приемът на бисфосфонат в рамките на 4-12 седмици може да доведе до намаляване на костни болки, предизвикани от метастази, и подобряване на хиперкалцемията.

XII. Контрол на лечението

Започва се с анализ на предишна терапия и се осъществява посредством надзор на предписване и употреба на съответни медикаменти в съответна фаза на лечение. Контролът на болката

трябва да е част от цялостна терапия и да е съобразен с промяната в характера на болката. За осъществяване на контрол върху лечението е необходима изложената по-долу информация.

XII.A. Състояние преди започване на лечение: (i) анамнеза на болката (с попълване на въпросник); (ii) предишна терапия (каузална, симптоматична); (iii) оценка на интензитета на болката – според визуална аналогова скала (VAS), нумерична рангова скала (NRS) или вербална рангова скала (VRS) (Фиг. 4); (iv) пърформанс статус (по ECOG-PS); (v) поносимост и странични ефекти – списък на симптомите (чек-лист) по MIDOS. Ако пациентът не може да направи собствена оценка на интензитета на болката и другите симптоми, осъществява се външна оценка от лекар, запознат със случая, или от роднини.

XII.B. Фаза на приложение на лечение: по възможност изисква ежедневен контрол на болката и страничните реакции, докато не се постигне стабилно ниво на аналгезия, след което контролът се осъществява веднъж седмично.

XII.C. Фаза на продължаващо лечение. В рамките на 14 дни до 4 седмици при повторна поява или усилване на болките се осъществява контрол върху: (i) интензитет на болка – според визуална аналогова скала (VAS), нумерична рангова скала (NRS) или вербална рангова скала (VRS); (ii) пърформанс статус по *Karnofsky*; (iii) удовлетвореност на пациентите от лечението според визуална аналогова скала (VAS); (iv) качество на живот; (v) преценка от гледна точка на лекар или друг придружител (напр. според VAS); (vi) поносимост и странични ефекти – списък на симптомите (чек-лист) по MIDOS; (vii) доза, при необходимост титриране на доза; (viii) при необходимост повторна диагноза.

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 диагноза: компютър-томография (КТ), ядреномагнитнорезонансна томография (ЯМР), позитрон-емисионна томография/компютър-томография (PET/CT) и много рядко – конвенционална рентгенова графия (при рак на бял дроб).

При хепатоцелуларен рак 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 дадена 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 изображението, 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 точ-

но 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 \geq 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.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 третирани 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 конфлуращи 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 конфлуират, 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 дължи 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 възпросната 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 такова 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.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ

Проследяването на пациенти със солидни злокачествени 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
Рак 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)	1 година
Рак на гърда (ранен)	
- 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
Рак 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
Рак на хранопровод (симптом-преследващи визити)	
- 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
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Рак на стомах (симптом-преследващи визити)	
- 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 В12	1 година
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Хепатобилиарен рак (до 2 години)	
- 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
Рак на панкреас (до 2 години)	
- 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
Рак 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	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
Рак на дебело и право черво: до 3 години/до 5 години	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца/ 6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца/ 6 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца/ 6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	1 година
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Колоноскопия	1 година

- Туморен маркер СЕА или СА 19-9	4 месеца/ 6 месеца
- Кръвна картина	4 месеца/ 6 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца/ 6 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца/ 6 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца/ 6 месеца
Рак на яйчник: до 2-3 години/до 5 години	
- Анамнеза и физикално изследване	3-4 месеца/ 6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	3-4 месеца/ 6 месеца
- Сонография на коремни органи	3-4 месеца/ 6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер СА 125	3-4 месеца/ 6 месеца
- Кръвна картина	3-4 месеца/ 6 месеца
- ASAT, ALAT	3-4 месеца/ 6 месеца
- Сер. урея, креатинин	3-4 месеца/ 6 месеца
Рак на маточна шийка и ендометриум: до 2-3 години/до 5 години	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца/ 6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	3 месеца/ 6 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца/ 6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Консулт гинеколог	3 месеца/ 6 месеца
- Цитонамазка (Pap-тест)	3 месеца/ 6 месеца
- Цистоскопия/простоскопия	При необходимост
- Кръвна картина	3 месеца/ 6 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца/ 6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Рак на пикочен мехур: до 2 години/до 5 години	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца/ 6 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца/ 6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	3 месеца/ 6 месеца
- Консулт уролог	3 месеца/ 6 месеца
- Цистоскопия	3 месеца/ 6 месеца

- Мехурна цитология/биопсия	3 месеца/ 6 месеца
- Уринарна цитология	3 месеца/ 6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Кръвна картина	3 месеца/ 6 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца/ 6 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца/ 6 месеца
- Сер. общ протеин	3 месеца/ 6 месеца
Рак 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

Легенда: СТ – компютър-томография; MRI – ядреномагнитно-резонансна томография; LDH – лактат-дехидрогеназа; ASAT – аспартат-амино-трансфераза; ALAT – аланин-аминотрансфераза; CAE – карциноембрионален антиген; PSA – простатоспецифичен антиген; AFP – алфа-фетопротеин; hCG – човешки хорион-гонадотропин

ПРИЛОЖЕНИЯ

А. Химиотерапевтични режими и риск за ФН.

Локализация	Категория риск (%)	Химиотерапевтичен 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 ± lonidamide
ДКБК	> 20	ACE Topotecan Topotecan/paclitaxel ICE VICE DDG ACE DDG ICE DDG CAV → PE
	10-20	CAV Etoposide/carboplatin Topotecan/cisplatin CODE
	< 10	CAV → PE Paclitaxel/carboplatin

НДКБК	> 20	Docetaxel/carboplatin Etoposide/cisplatin VIG
	10-20	Paclitaxel/cisplatin Docetaxel/cisplatin Docetaxel Vinorelbine/cisplatin
	< 10	Paclitaxel/carboplatin Gemcitabine/cisplatin Gemcitabine/cisplatin
Яйчников	> 20	Docetaxel Paclitaxel
	10-20	Topotecan Carboplatin /docetaxel
	< 10	Paclitaxel/carboplatin Gemcitabine/cisplatin
Хранопровод, стомах	> 20	Docetaxel/cisplatin/5-FU
	10-20	Irinotecan/cisplatin (хранопровод) Epirubicine/cisplatin/5-FU (хранопровод) Epirubicine/cisplatin/capecitabine (хранопровод)
Меланом	> 20	Dacarbazine/cisplatin/vinblastine Dacarbazine/cisplatin/vinblastine/IL-2/IF-alpha
Панкреасен	> 20	Gemcitabine/docetaxel
Уротелен	> 20	Paclitaxel/carboplatin MVAC DDG MVAC
Цервикален	> 20	Paclitaxel/cisplatin
	10-20	Cisplatin/topotecan Topotecan Irinotecan
Герминативноклетъчен	> 20	VIP BEP BOP → VIP-B VeIP TIP
	10-20	Cisplatin/etoposide BEP → EP
Колоректален	10-20	5-FU/leucovorin FOLFIRI
	< 10	FOLFOX IFL Irinotecan

Други	> 20	TIC (глава и шия) MAID (сарком)
	10-20	Gemcitabine/Irinotecan (панкреасен) Gemcitabine/docetaxel (окултен аденокарцином) Docetaxel (сарком на матка)
	< 10	Doxorubicin/cisplatin (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/vin-blastine/doxorubicine/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; VeIP – vinblastine/ifosfamide/cisplatin; VICE – vincristine/ifosfamide/carboplatin/eto-poside; VIG – vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine; VIP – etoposide/ifosfamide/cisplatin.

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

Локализация	Химиотерапевтичен режим
Дозовоплътни режими (по-къси интервали)	
Гърда	FEC Epirubicin/cyclophosphamide Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel MMM
ДКБК	ACE CAV → PE (алтерниращо седмично) VICE (≥ веднъж на 2 седмици) CODE (всяка седмица) Cisplatin/epirubicin/ paclitaxel
НДКБК	Cisplatin/vindesine/mitomycin C (PVM)
Уротелен	MVAC
Дозовоинтензивни режими (увеличена доза)	
Яйчников	Paclitaxel
ДКБК	ACE
Дозовомодифицирани режими (премахване на едно лекарство и увеличаване дозата на останалите)	
Гърда	Epirubicin/cyclophosphamide с отнемане на 5-FU Cyclophosphamide + високодозов mitoxantrone с отнемане на doxorubicin

Легенда: ДКБК – гребноклетъчен белодробен карцином; НДКБК – негребноклетъчен белодробен карцином; ACE – doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide; CAV→PE – cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine, следвано от cisplatin/etoposide; CODE – cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide; FEC – cyclophosphamide/epirubicin/5-FU; MMM – mitox-antrone/methotrexate, mitomycin; MVAC – methotrexate/vinblastine/doxorubicine/cisplatin; VICE – vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide.

В. MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) risk score/model за оценка на риск от инфекции.

Критерии	Точки
Степен на увреждане	
- без или леки симптоми	5
- средни симптоми	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 Грам-позитивни патогени.

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

2. Широкоспектърни агенти и агенти за комбинирано лечение.

Cefepime	2 g I.V. всеки 8 часа
Ceftazidime	2 g I.V. всеки 8 часа
Ceftriaxone	2 g/дневно
Imipenem/cilastatin	500 mg I.V. всеки 6 часа
Meropenem	1 g I.V. всеки 8 часа (2 g I.V. всеки 8 часа за менингит)
Piperacillin/Tazobactam	4.5 g I.V. всеки 6 часа
Ciprofloxacin	500-750 mg P.O. всеки 12 часа или 400 mg I.V. всеки 8-12 часа
Levofloxacin	500-750 mg P.O. или I.V. дневно
Clindamycin	600 mg P.O. всеки 8 часа
Amoxicillin/Clavulanate	1000 mg P.O. всеки 12 часа
Аминогликозиди	
- Gentamicin	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
- Tobramycin	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
- Amikacin	7.5 mg/kg всеки 12 h; 15 mg/kg (макс. 1.5 g/дневно) в кратка инфузия за 30-60 min/веднъж дневно
Metronidazole	7.5 mg/kg I.V. всеки 6 h; 250-750 mg/дневно на 3 приема

Azithromycin	0.5 г/дневно I.V.; 0.5 г P.O. първи ден, последвано от 0.25 г/дневно
Trimetoprim / sulfamethoxazole (TMP/SMX)	20 mg/kg (TMP) I.V./P.O. на 6 часа при Pneumocystis jirovecii пневмония

3. Антифунгиални агенти.

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

4. Антивирусни агенти.

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