

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

РАЗШИРЕНА ЛЕКАРСТВЕНА КОМИСИЯ КЪМ БЪЛГАРСКО ОНКОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

доц. г-р Асен Петков Дугов
доц. г-р Димитър Николаев Калев
доц. г-р Галина Петрова Куртева
г-р Елисавета Кръстева Миленкова
проф. г-р Христо Благоев Цеков
доц. г-р Жасмина Михайлова Миланова
г-р Петьо Вълчев Чилингиров
г-р Антоанета Димитрова Томова
г-р Красимир Димитров Койнов
г-р Марчела Димчева Колева
г-р Росица Кръстева Русева
г-р Гергана Крумова Шаламанова
г-р Татяна Василева Койнова
г-р Светлана Атанасова Ганчева
г-р Елена Величкова Големанова
г-р Мая Трайчева Великова
г-р Николай Радев Йорданов
г-р Жулиета Цветкова Цолова
г-р Румяна Цветанова Мичева
г-р Бонка Николова Попова
г-р Мариана Геортгиева Атанасова
г-р Петър Ангелов Петров
г-р Васил Стефанов Попов
г-р Деян Николов Давидов
г-р Владимир Георгиев Канарев
г-р Катя Щерева Янчева
г-р Миглена Маринова Петрова
г-р Светлана Павлова Иванова
г-р Стоил Бойчев Бойчев
г-р Румяна Недялкова Илиева
г-р Виолета Маринова Венкова
г-р Катерина Асенова Генова

Национално консенсусно решение, прието на работна среща с представители
от всички онкологични лечебни структури в страната,
София, 19-20 ноември 2011 г

ВЪВЕДЕНИЕ

Подходът при солидни злокачествени тумори е комплексен. Прилага се хирургично, лъчево и лекарствено лечение. Индивидуалната последователност на тези подходи се определя от онкологична комисия, в състава на която влизат лекари с различни специалности. Системното лекарствено лечение е утвърден приют, наред с другите два основни метода (хирургия, лъчелечение). Около 60-70% от болните развиват локални рецидиви или далечни метастази, независимо от радикалното лечение на първичния тумор. Конкретният лекарствен режим задължително се обсъжда и приема на онкологична комисия по химиотерапия и се протоколира според нормативите на медицинския стандарт на специалността „Медицинска онкология“. Работят се приема за системна болест, която ултимативно поставя необходимостта от системно лекарствено лечение. На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение (медицинска онкология) търпи най-бързо развитие. Възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични средства, водещи до подобряване на терапевтичните резултати. С това расте отговорността на медицинските онколози (химиотерапевти) за избор на лечение с най-висока ефективност и с по-малка токсичност.

Лекарственото лечение (по традиция наричано химиотерапия) се назначава, прилага и проследява само от медицински онколози (химиотерапевти), работещи в специализирани структури (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). Лекарственото лечение не се прилага при силно увредено общо състояние (пърформанс статус – PS) и нарушена функция на паренхимни органи (костен мозък, черен дроб, бъбреци).

Настоящите медицински стандарти са задължителни за всички специалисти по медицинска онкология, прилагащи системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори. Въз основа на собствен клиничен опит и в интерес на пациента медицинските онколози могат да модифицират отделни схеми

или дозови режими, постъпвайки индивидуализирано и балансирано в дадени специфични ситуации и/или при научни цели. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на 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. Използването на настоящите 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 (UICC).

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

В стандартите се представят 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 съставя лекарствена комисия, пряко ангажирана с ежегодно актуализиране и публикуване на стандарта. Работата ѝ се основава на указанията 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 не по-малко от два пъти годишно. Това се осъществява на национални форуми по инициатива на БОД. Приемането им се извършва на годишна конференция на Дружеството, която е основен форум по медицинска онкология в страната. През останалото време и при необходимост работи Лекарствена комисия към БОД, която формулира становища пред националните институции или подготвя промени за актуализация според данни от международни организации и форуми. Свикването на авторския колектив става по инициатива на председателя на БОД.

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

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

I. Химиотерапия при глиобластом

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

II. Химиотерапия при рецидивирал анапластичен астроцитом

1. *Temozolomide* – 150- 200 mg/m² дневно 1-5 ген P.O. до прогресия.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Лечението се провежда с:

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

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

Lomustine – 100 mg/m² P.O. 1 ген

Vincristine – 1.5 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 6 седмици.

ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

I. Назофарингеални тумори

I.A. Неоагювантна химиотерапия

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

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ген (1 и 4 седмици на лъчелечение).
2. *Cisplatin* или *Fluorouracil* като монотерапия
Cisplatin – 40 mg/m² I.V. 1 ген на всяка седмица от лъчелечението;
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-5 ген (1 и 4 седмици на лъчелечение).
3. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Docetaxel* (при плоскоклетъчен рак)
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1-5 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 4 седмици.

I.B. Агювантна химиотерапия

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

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

I.C. Рецидивирал или метастатичен тумор

Химиотерапия се провежда при болни с добър PS, като водещи са платина-базирани режими. Други активни лекарства са: *Gemcitabine*, *Paclitaxel*, *Docetaxel*, *Capecitabine*, *Irinotecan*, *Vinorelbine*, *Ifosfamide*, *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 гентална рехабилитация. Лечебният резултат зависи от локализацията на първичния тумор и разпространението на болестта.

II.A. Неоагювантна 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, общо състояние (PS) и индивидуално прецизиране поради висока токсичност.

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1-5 ген
Повторение през 4 седмици.
2. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Docetaxel* (при плоскоклетъчен рак)
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1-5 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 4 седмици.
3. *Paclitaxel* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1-5 ген
Повторение през 3 седмици.

II.B. Агювантна химиотерапия

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

II.C. Съчетано (конкурентно) химиолъчение

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

1. Cisplatin + Fluorouracil

Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген

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

2. Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген 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 ген

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

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.

МЕДУЛАРЕН/АНАПЛАСТИЧЕН РАК НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

При локално авансирала и/или метастазирала болест след стриктна преценка може да се направи опит за лечение с: *Paclitaxel*, *Cisplatin*, *Epirubicin*, *Vandetanib*, *Dacarbazine*.

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

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, 2011 г. Неоадювантна химиотерапия се прилага: (i)

преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща операция; (ii) при локално авансирани тумори (стадий IIIA с цел своевременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за по-лесно оперативно лечение; (iii) при неоперабилни локално авансирани тумори (стадии 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. Неоадювантна 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 режими, 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 цикли.

При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4-6 цикли).

2. EC-T

Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

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

Повторение през 21 дни; провеждат се 4 цикли, последвани от

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген, 4 цикли или

Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. седмично, 12 седмици.

3. При противопоказания за химиотерапия и хормонално зависими тумори се провежда терапия с *Tamoxifen* или ароматазни инхибитори – 4-6 месеца.

4. При HER2 позитивни тумори към провежданата химиотерапия може да се добави *Trastuzumab*. Тази комбинация не се извършва с антрациклини, освен в клинични изпитвания.

5. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неоадювантна химиотерапия) се преминава към оперативно лечение, независимо от броя на проведените до момента цикли.

6. При стационариране на първичния тумор се преминава към оперативно лечение след 4 цикли неоадювантна химиотерапия. При обективен отговор се провеждат до 6 цикли неоадювантна химиотерапия преди оперативно лечение.

7. При стадий IIIC се прилага оперативно лечение само при пълна ремисия на супраклавикуларни лимфни възли. В противен случай се провежда дефинитивно лъчелечение.

8. След неоадювантна химиотерапия и радикално локално лечение терапията продължава с 4 цикли адювантна химиотерапия по лекарствени режими, избрани според прогностични и предиктивни фактори. При хормонално зависими тумори или несигурни естрогенни рецептори след адювантната химиотерапия се провежда ендокринна терапия.

II. Адювантна системна терапия

Лечението се препоръчва, ако се очаква относително намаление на определения риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на свързани с лечението странични ефекти. Изборът на метод за системно лекарствено лечение (химиотерапия и/или ендокринна терапия, и/или прицелно лечение) се основава на наличие на редица прогностични фактори: големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни рецептори (ER), прогестеронови рецептори (PgR) и HER2-рецептори, пролиферативен индекс Ki67 – над 14%, 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 свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с *Trastusumab*.

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

Според биологичните подтипове на рака (луминален А, луминален В, нелуминален, базалоиден и др.) системната адювантна терапия се дефинира в шест категории.

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

Подтипове	Клиникопатологична дефиниция	Терапия	Бележки за терапията
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, нисък Ki67 ($< 14\%$)	Само ендокринна терапия	Някои изискват цитостатици (висок нодален статус или др. критерии за риск)
Луминален В (HER2 негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, висок Ki67	Ендокринна \pm цитостатична терапия	Включване и вид на цитостатици според ниво на хормонална експресия и риск
Луминален В (HER2 позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki67, HER2 позитивен	Цитостатична + анти-HER2 + ендокринна терапия	Липсват данни, подкрепящи отказ от цитостатици
HER2 позитивен (нелуминален)	HER2 позитивен, липса на ER и PgR	Цитостатична + анти-HER2 терапия	При много нисък риск (pT1a и негативен нодален статус) може да се проследява без системна терапия
Базалоиден, тройно негативен (дуктален)	Липса на ER и PgR, HER2 негативен	Цитостатична терапия	
Специални хистологични подтипове А. Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен) Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоид-кистичен и метастатичен)		Ендокринна терапия Цитостатична терапия	Медуларният и аденоид-кистичният рак може без цитостатици, ако е с негативен нодален статус

II.A. Ендокринна агювантана терапия

1. Тумори с $\geq 1\%$ експресия на рецепторите към ER или PgR и такива с несигурен хормонален статус се приемат за ендокринно чувствителни и подлежат на ендокринна (хормонална) 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. При пременопаузални пациенти не се прилага комбиниране на LHRH-агонист и ароматазен инхибитор, както и самостоятелен ароматазен инхибитор. *Tamoxifen* не трябва да се прилага едновременно с химиотерапия, докато най-доброто съчетание на LHRH-агонист (едновременно или последващо химиотерапия) е неуточнено.
3. При постменопаузални пациенти за първи избор се предпочита ароматазен инхибитор в продължение на пет години. За пациенти, лекувани две-три години с *Tamoxifen*, се препоръчва превключване на ароматазен инхибитор. При постменопаузални пациенти с нисък риск агювантаното 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 агювантаната ендокринна терапия е между пет и десет години.

II.B. Терапия с бифосфонати

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

II.C. Биологична терапия при костна загуба

Пациенти с ранен рак на гърда, провеждащи агювантна ендокринна терапия, се считат за постменопаузални и с повишен риск от костни фрактури, особено получаващи ароматазни инхибитори. След селекция и преценка от лекуващия медицински онколог тези случаи подлежат на лечение за загуба на костна маса с *Denosumab* – 60 mg S.C. веднъж на 6 месеца, както жени с постменопаузална остеопороза без 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. Агювантна химиотерапия

1. При среден риск с негативен нодален статус:
 - (i) EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V. 1 ген

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген
Повторение през 3 седмици (6 цикли).

(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 цикли).

(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 цикли).

(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 цикли), последвани от:

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

(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 цикли).

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

(iv) *Docetaxel* + *Capecitabine*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген

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

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

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

(ii) заедно с таксани – натоварваща доза 4 mg/kg, последвана

от 2 mg/kg седмично до завършване на химиотерапията, след което се прилага триседмична схема за една година.

4. При болни без ефект от неoadjuвантна химиотерапия с антрациклини:
 - (i) *Paclitaxel* – 175 mg/m² през 3 седмици (6 цикли) или 80 mg/m² седмично (18 последователни седмици), или
 - (ii) *Docetaxel* – 100 mg/m² през 3 седмици (6 цикли).
5. При болни с тройно негативен рак няма установен стандартен режим на лечение.

III. 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 хормоночувствителни 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 ендокринна терапия.

III.1. I линия ендокринна терапия

- A. При болни, непровеждали адjuвантна хормонотерапия с *Tamoxifen* – ендокринна терапия с *Tamoxifen*; при противопоказания за *Tamoxifen* – ароматазен инхибитор.
- B. При болни с прогресия на болестта след адjuвантна ендокринна терапия с *Tamoxifen* – ароматазен инхибитор или *Fulvestrant*; ако прогресията е след ПБП над 12 месеца, лечението може да продължи с *Tamoxifen*.
- C. При пременопаузални болни, неполувавали адjuвантен *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 ендокринна терапия

- A. След I линия с *Tamoxifen* – ароматазни инхибитори или *Fulvestrant*.

- B. След I линия с нестероидни ароматазни инхибитори – *Fulvestrant*, *Exemestane* или *Tamoxifen*.
- C. След I линия с ароматазни инхибитори – гестагени (*Medroxyprogesterone Acetate*, *Megestrol Acetate*).
- D. При прогресия на болестта след II линия ендокринна терапия се прилагат андрогени или други от използваните лекарствени продукти, без да има стандарт на база на клинични изпитвания. При установяване на хормонална резистентност се обсъждат възможности за приложение на химиотерапия или участие в клинично изпитване. Едновременно прилагане на химио- и ендокринна терапия не се препоръчва. При коопозитивни пациенти (HER2-свърхекспресия и положителен ендокринен статус) към хормонотерапията може да се добави анти-HER2 биологично лечение:
 - (i) *Trastuzumab* + *Anastrozole* – при постменопаузални пациенти;
 - (ii) *Lapatinib* – 1500 mg дневно + ароматазен инхибитор – при постменопаузални.

III.3. I линия химиотерапия при болни, неполувавали адjuвантни антрациклини, HER2-негативни

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

III.4. I линия химиотерапия при болни, получаващи 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.
- (xii) Монотерапия:
 - *Docetaxel* – 100 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
 - *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V. седмично.

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

III.5. Химиотерапия при резистентност на антрациклини 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. Метрониомна химиотерапия

Cyclophosphamide – 50 mg/m² 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 групи 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.
- (vii) *Lapatinib* – 1500 mg + ароматазен инхибитор (при постменопаузални болни с хормоночувствителни тумори след прогресия при лечение с *Trastuzumab*).
 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*, включително антрациклини и таксани :
 - *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 постменопаузали.

(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. След адювантна терапия без антрациклини могат да се приложат всички режими, вкл. платина-базирани, тъй като липсва стандарт при този вид тумори. Високодозова химиотерапия не се препоръчва. Към химиотерапията може да се добави и биологичен агент (*Bevacizumab*).

IV. Карциноматозен мастит (инфламаторен рак)

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

V. Рак на гърда при мъже

Лечението е аналогично на поведението при рак на млечна жлеза при жени.

МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

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

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. Недребноклетъчен рак

I. Неоадювантна химиотерапия (3-4 цикли)

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 цикли)

Прилага се следоперативно при стадий pIВ (с тумор > 4 cm), pII или 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 и 8 ген
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V. 1, 8, 15, (22) ген
 Повторение през 4 седмици.

III. I линия химиотерапия (4-6 цикли)

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*³
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
 Повторение през 3 седмици.
4. *Cisplatin + Pemetrexed*²
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Pemetrexed – 500 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
5. *Erlotinib*⁴ – 150 mg дневно P.O. до прогресия.
6. *Gefitinib*⁴ – 250 mg дневно P.O. до прогресия.
7. MIC
Mitomycin C – 6 mg/m² I.V. 1 ген
Ifosfamide – 3000 mg/m² 1 ген (3-часова I.V. инфузия)
Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1 ген

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

³ *Bevacizumab* е показан при неплоскоклетъчен рак и продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

⁴ Прилага се след молекулярно-генетично изследване (с IVD апаратура и китове) и наличие на EGFR-мутация.

Mesna – 600 mg/m² I.V. 1 ден в 0, 4 и 8 час от инфузията на *Ifosfamide*

Повторение през 3 седмици.

8. *Paclitaxel* + *Gemcitabine*

Paclitaxel – 200 mg/m² I.V. 1 ден

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

Повторение през 3 седмици.

9. *Paclitaxel* + *Vinorelbine*

Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. 1, 8, 15 ден

Vinorelbine – 22.5 mg/m² I.V. 1, 8, 15 ден

Повторение през 4 седмици.

10. Монотерапия с *Vinorelbine* – 25-30 mg/m² I.V. 1, 8, 15 ден през 4 седмици

11. Монотерапия с *Gemcitabine* – 1250 mg/m² I.V. 1 и 8 ден през 3 седмици.

12. Монотерапия с *Paclitaxel* – 75 mg/m² I.V. 1 ден през 3 седмици.

При възрастни пациенти и при пациенти с PS2 се провежда моно химиотерапия.

IV. Поддържаща системна терапия

Прилага се след отчитане на липса на прогресия след най-малко 4 цикли 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 ден през 21 дни.

3. Започване на *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V. 1 ден през 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 ден

Etoposide – 50 mg/m² I.V. 1-5 и 29-33 ден.

2. *Cisplatin* + *Vinblastine*

Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 1 и 29 ден

Vinblastine – 5 mg/m²/седмично I.V. в 5 поредни седмици.

3. *Cisplatin* + *Vinorelbine*

Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ден

Vinorelbine – 15 mg/m² I.V. 1 и 8 ден

4. *Paclitaxel* + *Carboplatin*

Paclitaxel – 40 mg/m² I.V. 1 ден

Carboplatin – AUC 2 I.V. 1 ден

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*⁴ – 150 mg дневно P.O. до прогресия.

4. *Gefitinib*⁴ – 250 mg дневно P.O. до прогресия.

VI. III линия системна терапия

1. *Erlotinib* – 150 mg дневно P.O. до прогресия.

2. *Gefitinib*⁴ – 250 mg дневно P.O. до прогресия.

Б. Дребноклетъчен рак

I. I линия химиотерапия (4-6 цикли)

(i) Ограничен стадий (LD)

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

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

Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC5-6) I.V. 1 ден

Etoposide – 120 mg/m² I.V. 1-3 ден

Повторение през 3 седмици.

(ii) Разпространен стадий (ED)

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

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

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ден

Повторение през 3 седмици.

4. CEV

Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V. 1 ден

Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V. 1 ден

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 ден

Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ден

Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V. 1 ден

Повторение през 3 седмици.

(ii) *Ifosfamide* – 5000 mg/m² в 24-часова инфузия 1 ден

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 ден

Повторение през 3 седмици

(ii) Монотерапия с *Topotecan* – 2.3 mg/m² P.O. 1-5 ден

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 цикли. При наличие на симптоматичен плеврален излив се препоръчва талк-плевротеза.

1. *Cisplatin* + *Pemetrexed*

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V. 1 ден

Cisplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ден

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

I. Неоадювантно химиолечение

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

Cisplatin + Fluorouracil

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

Leucovorin – 500 mg/m² в 2-часова инфузия 1, 8, 15, 22, 29, 36 ген

Fluorouracil – 2000 mg/m² в 24-часова инфузия 1, 8, 15, 22, 29, 36 ген.

II. Адювантна химиотерапия

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

1. Cisplatin + Paclitaxel

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици, 3 цикли.

2. Cisplatin + Irinotecan

Cisplatin – 30 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

Irinotecan – 85 mg/m² I.V. 1 и 8 ген

Повторение през 3 седмици, 3 цикли.

III. Химиотерапия при метастатична болест

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

Cisplatin + Fluorouracil

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Fluorouracil – 1000 mg/m² инфузионен режим 1-4 ген

Повторение през 4 седмици.

РАК НА СТОМАХ

I. Приоперативна химиотерапия

Прилага се при c/pT2N+ и c/pT3-4N всяко. Включва неоадювантана химиотерапия (3-4 цикли), последвана от хирургично лечение и адювантна химиотерапия (3-4 цикли).

1. ECF

Epirubicin – 50 mg/m² 1 ген

Cisplatin – 60 mg/m² 1 ген

Fluorouracil – 200 mg/m² 1-5 ген, 24-часова инфузия

Повторение през 3 седмици, 3 цикли.

2. DCF

Docetaxel – 75 mg/m² 1 ген

Cisplatin – 75 mg/m² 1 ген

Fluorouracil – 750 mg/m² 1-5 ген, 24-часова инфузия

Повторение през 3 седмици, 4 цикли.

II. Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест

При метастатична болест химиотерапия се прилага 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. Cisplatin + tegafur/gimeracil/oteracil

Cisplatin – 75 mg/m² 1 ген

Teysuno – 2 x 25 mg/m² дневно (или средно 80 mg/дневно) за 21 дни

Повторение през 4 седмици, общо до 6 цикли.

8. FCT (при свръхекспресия на HER2)

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.

Повторение през 3 седмици до прогресия или неприемлива токсичност.

РАК НА ПАНКРЕАС

Ролята на химиотерапията е ограничена поради резистентност на тумора към цитостатично лечение. При стадий I или IIa след радикална операция може да се приложат 6 курса химиотерапия: (i) *Fluorouracil* – монотерапия или (ii) *Gemcitabine* – монотерапия (по индивидуална преценка на лекуващия лекар).

При 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 цикли)
Leucovorin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V. 1-5 ден
Повторение през 3 седмици.

При 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. GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V. 1 и 8 ден
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. 2 ден
Повторение през 3 седмици.
3. *Mayo Clinic* (6-8 цикли)
4. *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 неоперабилен 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 ден
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 1 и 8 ден
Epirubicin – 40 mg/m² I.V. 2 и 3 ден
Повторение през 3 седмици.
4. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Vincristine*
Cisplatin – 90 mg/m² I.V. 1 ден
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. болус 2 ден
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V. 2 ден
Повторение през 3 седмици.
5. След неоадовантна терапия, довела до операбилност на първичния тумор, следоперативно се прилагат още 4 цикли химиотерапия по същия режим.
Интраартернална химиотерапия не се препоръчва.

БИЛИАРЕН РАК

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

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

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.

I.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. *Metroxprogesterone 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.
8. *Epirubicin* + *Gemcitabine* (при несветлоклетъчна хистология със саркоматоидна съставка)
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. ден 1
Gemcitabine – 1500 mg/m² I.V. ден 1
Подкрепя с колонистимулиращ фактор
Повторение през 2 седмици, до прогресия.

I.B. II линия

Назначава се след прогресия от I линия.

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

II. Преходноклетъчен карцином

Прилагат се цитостатични режими като при рак на пикочен мехур.

РАК НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

I. Неoadювантно химиолъчелечение при рак на право черво

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

1. Fluorouracil + Leucovorin

Fluorouracil – 350 mg/m² I.V. 1-5 ден, 1 и 5 седмица

Leucovorin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден, 1 и 5 седмица

2. Capecitabine – 1600 mg/m² дневно 1-33 ден без почивните дни.

Провежда се адювантна химиотерапия при радикално оперирани болни и химиотерапия при болни с метастазирала болест.

II. Адювантна химиотерапия при рак на дебело и право черво

Прилага се 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 – в стадий II и III.

1. Mayo Clinic (6 цикли)

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 цикли – 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 цикли по 2 вливания – 1, 2, 15 и 16 ден) – режимът не се прилага при рак на право черво.

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 2 седмици.

4. Capecitabine – 2500 mg/m² P.O. 1-14 ден и 7 дни почивка; провеждат се 8 курса.

III. I линия химиотерапия (при метастатична болест)

1. De Gramont

2. Mayo Clinic

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 – 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

± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V. 1, 15 ден

Повторение през 2 седмици.

5. FOLFOX6

Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден

Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден

Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия

Повторение през 2 седмици.

6. FOLFOX7

Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден

Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден

Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия

Повторение през 2-3 седмици.

7. FOLFIRI ± Bevacizumab

Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия 1 ден

Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1 ден

Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, последван от 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия

± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V. 1 ден

Повторение през 2 седмици.

8. 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.

9. 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.

10. 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 гозата на *Irinotecan* е 200 mg/m², а на *Capecitabine* – 1600 mg/m².

11. FOLFOX + Panitumumab

FOLFOX4

*Panitumumab*⁵ – 6 mg/kg I.V. ден 1

Повторение през 2 седмици.

12. Capecitabine – 2500 mg/m² дневно P.O. 1-14 ден и 7 дни почивка.

13. Cetuximab⁶ /Irinotecan-базирани схеми.

IV. II линия химиотерапия

1. След FOLFOX – FOLFIRI ± Bevacizumab или XELIRI ± Bevacizumab.

⁵ *Panitumumab* се прилага след молекулярно-генетично изследване (с IVD апаратура и китове) за KRAS при немутирал тип (wild type).

⁶ *Cetuximab* се прилага след молекулярно-генетично изследване (с IVD апаратура и китове) за KRAS при немутирал тип (wild type).

2. Слег FOLFIRI – FOLFOX ± *Bevacizumab* или XELOX ± *Bevacizumab*.
3. Слег 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*⁶
Irinotecan – 180 mg/m² I.V. през 2 седмици
Cetuximab – 400 mg/m² I.V. 1-часова инфузия седмично, последвана от *Cetuximab* – 250 mg/m² I.V. 1-часова инфузия седмично.
6. FOLFIRI + *Panitumumab*⁵
FOLFIRI
Panitumumab – 6 mg/kg I.V. ден 1
Повторение през 2 седмици.
7. При болни с първично и вторично резектабилни метастази се провежда химиотерапия като при I линия.

V. III и поредна линия химиотерапия

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

1. *Panitumumab*⁵ – 6 mg/kg I.V. през 2 седмици; провежда се след неуспех на стандартна химиотерапия с флуоропиримидин, *Oxaliplatin*- и *Irinotecan*-съдържащи режими.
2. Прилагат се също *Capecitabine*, *Mitomycin*, *Fluorouracil*/*Leucovorin*, *Oxaliplatin*, *Irinotecan*.

РАК НА АНУС

I. Лъчехимиолечение при локализиран рак

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. дневно 1-4 и 29-32 ден

Mitomycin – 10 mg/m² I.V. боус 1 и 29 ден.

II. Химиотерапия при метастатична болест

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

Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 2 ден

Повторение през 4 седмици.

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

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

I. Химиотерапия при неметастатична болест

I.A. Карциноидни тумори

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

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

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ден

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.

1. *Mitotane* – 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 (небелогробен) карцином

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

1. *Cisplatin* + *Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC 5-6) I.V. 1 ден
Etoposide – 120 mg/m² I.V. 1-3 ден
Повторение през 3 седмици.

I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

Включва невроендокринни тумори със следните локализации: паращитовидни жлези, хипофиза, панкреас, дуоденум, карциноид, мултиплени липоми и ангиоми. Химиотерапия се прилага след непълна резекция на хипофизен тумор с АСТН-зависим синдром на *Cushing*. Използва се *Ketokonazole* – 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 дроб, мезентериални лимфни възли) допълнително се обсъждат 4-6 цикли химиотерапия:

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

II.B. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

1. *Octreotide LAR* – 30 mg I.M. през 4 седмици. *Octreotide* като монотерапия се прилага само при чревни тумори, а при панкреасни

– в комбинация с *Everolimus*. Преди започване на гепо формата може да се прилага титриране с бързодействаща форма.

2. При прогресия на *Octreotide* LAR 30 mg и наличие на висцерални метастази се обсъждат следните избори:

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

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

(iii) *Everolimus* + *Octreotid* LAR

Everolimus – 10 mg дневно P.O.

Octreotid LAR – 30 mg I.M. на 28 дни.

3. При наличие на висцерални метастази допълнително се обсъждат 4-6 цикли химиотерапия: *Cisplatin* + *Etoposide* ± *Epirubicin*

Cisplatin - 45 mg/m² I.V. 2-3 ден

Etoposide - 130 mg/m² I.V. 1-3 ден

± *Epirubicin* – 90 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 3 седмици.

II.C. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

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

1. *Cisplatin* + *Etoposide* ± *Epirubicin*

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

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 5-7 ден

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

Повторение през 4 седмици.

II.D. Феохромоцитом/параганглиом

Обсъждат се 4-6 цикли химиотерапия:

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

Cyclophosphamide – 750 mg/m² 1 ден

Vincristine – 1.4 mg/m² 1 ден

Dacarbazine – 600 mg/m² 1 и 2 ден

Повторение през 3 седмици.

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

Химиотерапия се назначава според правилата при гребноклетъчен белогробен 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) агювантна при радикално оперирани болни, (ii) неоагювантна – при локално авансирани иноперабилни болни и (iii) терапевтично – при метастазирала болест.

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

I. Агювантна химиотерапия

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

1. Монотерапия с *Carboplatin* AUC 6 (*Cisplatin* – 100 mg/m²)

Повторение през 3 седмици, 6 цикли.

I.B. При стадий IC и IIA (6 цикли)

В тази категория се включва и хистология на светлоклетъчен карцином.

1. Монотерапия с *Carboplatin* AUC 6 I.V. (*Cisplatin* – 100 mg/m²) I.V.

Повторение през 3 седмици

2. *Carboplatin* + *Paclitaxel*

Carboplatin – AUC 4-6 I.V. 1 ден

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 3 седмици

3. *Cisplatin* + *Paclitaxel*

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 или 2 ден

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ден

Повторение през 3 седмици

4. CP

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

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 2 ден

Повторение през 3 седмици.

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

5. CarboC

Carboplatin – AUC 4-6 I.V. 1 ден

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

Повторение през 3 седмици.

II. I линия химиотерапия

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

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

Carboplatin – AUC 4-6 (*Cisplatin* – 75 mg/m²) I.V. 1 ден

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

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 – AUC 4 I.V. 1 ден

Gemcitabine – 800 mg/m² I.V. 1, 8 ден

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 между 6 и 12 месеца след лечение с платина-базиран режим може да се приложи:

(i) PLD + *Trabectedin*

PLD (негилиран липозомален *Doxorubicin*) – 30 mg/m² I.V. 1 ген

Trabectedin – 1.1 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

(ii) *Etoposide* + *Epirubicin*

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген

Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 3 седмици.

(iii) *Ifosfamide* + *Paclitaxel*

Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V.2-5 ген

Mesna – по схема

Paclitaxel – 175 mg/m² 1 ген

Повторение през 4 седмици.

(iv) *Etoposide* + *Ifosfamide*

Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V.1-3 ген

Mesna – по схема

Повторение през 4 седмици.

4. 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.

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

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

(ii) *Ifosfamide* – 1000 mg/m² I.V.1-5 ген и *Mesna* – по схема, 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 – AUC 4-6 (*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

Повторение през 3 седмици, 6 цикли.

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

I. Лечение при нисък риск

1. *Methotrexate* – 40 mg/m² I.M. 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. EMA-CO

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 следоперативното лечение се провежда едновременно с *Cisplatin* като радиосенсибилизатор. При неоперабилни болни се провежда същото съчетано химиолечение. Самостоятелна химиотерапия се прилага при метастатична 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. *Bleomycin* + *Ifosfamide* + *Cisplatin*

Bleomycin – 30 mg мом. доза I.M. 1 и 8 ген

Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-3 ген

Mesna – по схема

Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 1-3 ген

5. 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 имунотерапия 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 неоадювантна, адювантна и I линия химиотерапия (при метастазирала болест).

1. M-VEC

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

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

Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген

Cisplatin – 60 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 4 седмици.

2. GEMCIS

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

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген

Повторение през 4 седмици.

3. *Methotrexate* – 30 mg/m² I.M. 1, 8 ген

Vinblastine – 4 mg/m² I.V. 1, 8 ген

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 2 ген

Повторение през 3 седмици.

4. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. 1, 8 и 15 ген

Повторение през 4 седмици.

5. *Carboplatin* – AUC 6 I.V. през 3 седмици.

РАК НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

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 – T1-2

1. Метод на избор е радикално оперативно лечение или дефинитивно лъчелечение.
2. Наблюдение – при болни с нисък риск и противопоказания за радикално лечение или при пациент, отказващ лечение.
3. Кастрация с последващо наблюдение, ако са налице противопоказания за оперативно лечение или за дефинитивно лъчелечение.

II. Лечение на локално авансирал рак – T3N1, T4N0

1. Неоадювантна хормонотерапия. Включва кастрация (оперативна или с LHRH-агонист) ± антиандроген в течение на 3-5 месеца преди дефинитивно лъчелечение.
2. Адювантна хормонотерапия. Провежда се след дефинитивно лъчелечение в продължение на 1 до 3 години.

3. Пациентите с рак на простата, провеждащи антиандрогенна терапия, по строго индивидуализирана преценка на лекуващия 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 хормонотерапия 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.

III. Лечение при метастатична болест

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 от 2 до максимално 6 таблетки x 50 mg дневно P.O.
Максимална андрогенна блокада се препоръчва при висцерални метастази:
- (i) хирургична кастрация + антиандроген или
- (ii) LHRH-агонист + антиандроген.

III.2. II линия хормонотерапия – смяна на антиандрогена или лечение с:

- (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.

IV. I линия химиотерапия при хормонорезистентна болест

1. *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.
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 дребноклетъчна компонента)
Cisplatin – 75 mg/m² I.V.1 ден
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ден
Повторение през 3 седмици.
5. *Ketocozazole* – 200-450 mg дневно P.O. до 1200 mg P.O. дневно.

V. II линия химиотерапия при Docetaxel-резистентен рак

Cabazitaxel + Prednisolone

Cabazitaxel – 25 mg/m² I.V. 1 ден

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

Повторение през 3 седмици, 10 цикли.

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 агювантна химиотерапия, ако не е направено лъчелечение (избор на един от двата метода).

- (i) EP (2 цикли)
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ден
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ден
Повторение през 4 седмици.
- (ii) *Carboplatin* – AUC 7 – 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 IIA, B и непроведено лъчелечение

1. BEP (3 цикли)
Bleomycin – 30 mg tot. 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 цикли).

I.3. При стадий IIC–IV

Лечението започва с химиотерапия:

- (i) BEP (4 цикли) или
- (ii) EP (4 цикли), или
- (iii) *Etoposide + Cisplatin ± Bleomycin*
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ден
Cisplatin – 50 mg/m² I.V. 1-2 ден
± *Bleomycin* – 30 mg tot. доза I.M. 1, 8, 15 ден (само за стадий IIC, III).
- (iv) TIP
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ден
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 2-5 ден
Mesna – 500 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.

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

1. PEI

Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ген
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ген
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 4 седмици.

2. VeIP

Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ген
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 4 седмици.

3. TIP

Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. 1 ген в 24-часова инфузия
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 60-минутна инфузия, 2-5 ген
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 ген
 Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращ фактор.

II. Несеминолни тумори

Препоръчва се лечение от медицински онколози 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 медустиум, 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 медустиум, 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 медустиум, наличие на други висцерални метастази (освен белодробни).

1. При стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери – адювантна химиотерапия не се провежда и не се препоръчва ретроперитонеална лимфна дисекция.
2. При стадий I със съдова инвазия – провежда се адювантна химиотерапия: ВЕР (2 цикли).
3. При стадий IIA, B – препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия: ВЕР (2 цикли).
4. При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV се провежда химиотерапия според прогнозата на болестта.

4.A. При добра прогноза:

- (i) ВЕР (3 цикли) или
- (ii) EP (3 цикли), или
- (iii) PVB (3 цикли)
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Bleomycin – 30 mg тот. доза I.M. 2, 9 и 16 ген
 Повторение през 4 седмици.

4.B. При средна или лоша прогноза:

- (i) ВЕР (4 цикли) или
- (ii) EP (4 цикли), или
- (iii) PVB (4 цикли).

5. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори:

- (i) PEI;
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ген
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 4 седмици.
- (ii) VeIP
Vinblastine – 6 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V. 1-5 ген
Mesna – 400 mg/m² I.V. 0, 4 и 8 час от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V. 1-5 ген
 Повторение през 4 седмици.
- (iii) TIP
Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. 1 ген в 24-часова инфузия
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 60-минутна инфузия, 2-5 ген
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 ген
 Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращ фактор.

III. Екстрагонадни тератокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при рак на тестис.

РАК НА ПЕНИС

Химиотерапия се прилага при локално авансирал или метастатичен рак.

1. *Cisplatin* + *Paclitaxel* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. ген 1
Paclitaxel – 175 mg/m² (*Docetaxel* – 75 mg/m²) I.V. ген 1
Fluorouracil – 750 mg/m² 96-часова непрекъсната венозна инфузия.
 Повторение през 3 седмици.
2. *Cyclophosphamide* + *Bleomycin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² 1-5 ген
Bleomycin – 30 mg тот. доза I.M. 2 пъти седмично
 Повторение през 4 седмици.
3. *Cisplatin* + *Metothrexate* + *Bleomycin*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. ген 1
Metothrexate – 25 mg/m² I.V. ген 1 и 8
Bleomycin – 10 mg/m² I.V. ген 1 и 8
 Повторение през 4 седмици.
4. *Cyclophosphamide* + *Cisplatin* + *Vincristine*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² 1-5 ген
Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 2-4 ген

Vincristine – 1 mg/m² I.V. 1 и 7 ген
Повторение през 4 седмици.

САРКОМ НА KAPOSI

1. 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
Dascarbazine – 400 mg/m² I.V. 1-3 ген
Повторение през 3 седмици.

2. *Paclitaxel* – 135 mg/m² I.V. 1 ген през 21 дни или 100 mg/m² I.V. 1 ген през 14 дни.
3. *Interferon-alpha* – 3 MUI S.C. дневно в комбинация с лъчелечение – 10 дни.
4. *Interferon-alpha* – 3 x 3 MUI S.C. седмично, 12 месеца.

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Те са слабо чувствителни към цитостатично 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 пом. 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 лег началото на *Ifosfamide*
Повторение през 4 седмици.

(iii) *Gemcitabine* + *Docetaxel*

Gemcitabine – 675-900 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
Docetaxel – 75-100 mg/m² I.V. 8 ген
Повторение през 3 седмици.

(iv) 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
Dascarbazine – 400 mg/m² I.V. 1-3 ген
Повторение през 3 седмици.

- (v) *Paclitaxel* – 135-175 mg/m² I.V. 1 ген през 21 дни.
Режимите могат да се прилагат в неоагювантен аспект.

II.2. II линия

1. Монотерапия с *Trabectedin* – 1.5 mg/m² 24-часова инфузия I.V.

1 ген, повторение през 21 дни. Прилага се при неоперабилен или метастатичен липосарком и лейомиосарком при прогресия след антрациклин-*Ifosfamide*-съдържащи режими.

2. *Pazopanib* – 800 mg дневно P.O.

3. *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.

ОСТЕОСАРКОМИ

Лекарственото лечение се извършва само в центрове със съответните възможности.

I. Сарком на Ewing

1. *Vincristine* + *Ifosfamide* + *Epirubicin* + *Etoposide*

Vincristine – 1.5 mg/m² (макс. 2 mg) I.V. болус 1 ген
Ifosfamide – 3000 mg/m² I.V. 3-часова инфузия 1-3 ген
Mesna – по схема
Epirubicin – 30 mg/m² I.V. 4-часова инфузия 1-3 ген
Etoposide – 150 mg/m² I.V. 2-часова инфузия 1-3 ген
Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращ фактор.

2. *Ifosfamide* + *Carboplatin* + *Etoposide*

Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V. 1-5 ген
Mesna – по схема
Carboplatin – 400 mg/m² I.V. 1 и 2 ген
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-5 ген
Повторение през 3 седмици с подкрепа от колонистимулиращ фактор.

3. VEC/IE

Vincristine – 1.5 mg/m² (макс. 2 mg) I.V. болус 1 ген
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
алтерниращо с:
Etoposide – 100 mg/m² I.V. 1-3 ген
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V. 1-3 ген
Mesna – по схема
Повторение през 3 седмици.

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. Адювантна имунотерапия

Провежда се при пациенти с висок риск за поява на рецидиви. Лечебен ефект е установен при *Interferon-alpha* и BCG ваксина.

II. Адювантна химиотерапия

Провежда се системна химиотерапия със или без имунотерапия:
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V. 1-5 ген, *повторение през 3 седмици*.

III. Химиотерапия при метастази в регионални лимфни възли

1. *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.
2. *Vincristine + Dacarbazine*
Vincristine – 1 mg/m² I.V. 1 и 7 ген
Dacarbazine – 250 mg/m² I.V. 2-6 ген
Повторение през 3 седмици.
3. Монотерапия с *Dacarbazine* – 1000 mg/m² I.V. 1 ген през 3 седмици.

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.

III.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 ± Tamoxifen*
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
± *Tamoxifen*
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.

(iv) CVD

Dacarbazine – 800 mg/m² I.V. 1 ген
Cisplatin – 25 mg/m² I.V. 2, 3 и 4 ген
Vinblastine – 1 mg/m² I.V. 2, 3 и 4 ген
Повторение през 3 седмици.

III.2. Имунотерапия – препоръчва се употреба на високи дози *Interferon-alpha* самостоятелно или в комбинация с цитостатици.

1. *Ipilimumab* – 10 mg/kg I.V., *повторение през 3 седмици* 4 пъти; от 24-та седмица започва веднъж на 12 седмици до 156-та седмица.
2. *Ipilimumab + Dacarbazine*
Ipilimumab – 10 mg/kg I.V., *повторение през 3 седмици* 4 пъти; от 24-та седмица – веднъж на 12 седмици до 156-та седмица
Dacarbazine – 850 mg/m², през 3 седмици 8 пъти.

III.3. Таргетна терапия

*Vemurafenib*⁷ – 2 x 960 mg дневно P.O. до прогресия.

РАК НА КОЖА

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

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

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).

1. *Cisplatin + Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Etoposide – 200 mg тот. доза I.V. 1-3 ген
Повторение през 4 седмици.

⁷ *Vemurafenib* се прилага след молекулярно-генетично изследване (с IVD апаратура и китове) само при BRAFV600E мутирал тумори.

2. *Cisplatin + Epirubicin + Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Epirubicin – 50 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. 1-3 ген
 Повторение през 3 седмици.
3. *Cisplatin + Gemcitabine*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. 1 ген
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V. 1 и 8 ген
 Повторение през 3 седмици.
4. *Paclitaxel + Carboplatin*
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V. 1 ген
Carboplatin – AUC 6 I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
5. *Paclitaxel + Fluorouracil + Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. 1 ген
Fluorouracil – 500 mg/m² продължителна I.V. инфузия 1 ген
Cisplatin – 100 mg/m² I.V. 2 ген
 Повторение през 3 седмици.
6. *Carboplatin + Docetaxel*
Carboplatin – AUC5 I.V. 1 ген
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
7. *Irinotecan + Oxaliplatin*
Irinotecan – 160 mg/m² I.V. 1 ген
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.
8. CAPOX
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. 1-14 ген
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V. 1 ген
 Повторение през 3 седмици.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

Най-често в скелета метастазира рак на млечна жлеза, простата, бял гроб, 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 бифосфо-

нати се правят през 3-4 седмици.

II.1. Костни метастази от рак на гърда:

- (i) *Denosumab* – 120 mg S.C. през 4 седмици;
- (ii) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия;
- (iii) *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия (при креатининов клирънс ≥ 50 мл/мин) или *Ibandronate* – 50 mg/дневно P.O.;
- (iv) *Clodronate* – 1600 mg/дневно P.O. (табл. 400 mg) или 1040 mg дневно P.O. (капс. 520 mg);
- (v) *Pamidronate* – 60-90 mg дневно I.V. 2-часова инфузия.

II.2. Костни метастази от рак на простата:

- (i) *Denosumab* – 120 mg S.C. през 4 седмици;
- (ii) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.

3. Костни метастази от групи солидни тумори:

- (i) *Denosumab* – 120 mg S.C. през 4 седмици;
- (ii) *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия;
- (iii) *Pamidronate* – 60 - 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.

- I.1. Оценка на риска за фебрилна неутропения (ФН) (извършва се преди всеки химиотерапевтичен курс): (а) рисков фактори, свързани с химиотерапевтичния режим (ХТР): (i) стандартни ХТР: $\geq 20\%$, 10-20%, $< 10\%$ (виж Приложение А); (ii) дозозопълтни и дозозинтензивни ХТР (виж Приложение Б); (б) рисков 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 сърдечносъдова функция; (в) цел на терапията: (i) потенциално лечебна/адювантна; (ii) удължаваща преживяемостта; (iii) палиативна.
- I.2. Препоръки за приложение на G-CSF: (1) не се прилага при ХТР с риск за ФН $< 10\%$; (2) прилага се при ХТР с риск за ФН $\geq 20\%$; (3) прилага се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато възрастта е над 65 години; (4) обсъжда се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато са налице останалите рисков фактори, свързани с пациента; (5) обсъжда се при адювантни или удължаващи преживяемостта дозозопълтни или дозозинтензивни 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

- I.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 под $0.5 \times 10^9/l$ в следващите 48 часа.
- I.2. Микробиологично документирана инфекция: (1) инфекция в кръвта, причинена от бактерии (бактериемия) или fungi (фунгемиа), без идентифициран инфекциозен фокус; (2) микробиологично доказано място на инфекция.
- I.3. Клинично документирана инфекция: фебрилитет с ясно локализирано клинично доказателство за инфекция, без идентифициран причинител.
- I.4. Фебрилитет с неясен произход: фебрилитет без клинично или микробиологично доказателство на инфекция.

II. Начална клинична оценка

- II.1. Анамнеза и обективно изследване: (1) места на периферен венозен път и/или централен венозен катетър (ЦВК); (2) кожа, нокътно ложе; (3) бял дроб и синуси; (4) устна кухина, фаринкс, хранопровод, черва, ректум; (5) перивагинална/периректална област, анус.
- II.2. Допълнителна информация: (1) коморбидни състояния; (2) интервал от последна химиотерапия; (3) преходяща докумен-

тирана инфекция; (4) последна антимикробна терапия/профилактика; (5) медикаменти; (6) HIV-статус; (7) контакт с болни с подобни симптоми, домашни животни, болни от туберкулоза; (8) пътуване; (9) последна трансфузия на биопродукти.

- II.3. Лабораторни/образни изследвания: (1) кръвна картина, диференциално броене, серумна урея, креатинин, електролити, аминотрансаминази, билирубин, С-реактивен протеин; (2) обсъждане за рентгенография на бял дроб, уринен анализ и пулсоксиметрия; (3) рентгенография на бял дроб при респираторни симптоми.
- II.4. Микробиология: (1) хемокултура (бактериална и фунгиална) от поне две места: периферна вена + ЦВК (от всеки лумен), две периферни вени, два ЦВК; (2) урокултура (при симптоми, катетър или абнормен уринен анализ); (3) изследвания според мястото на инфекция: (а) диария – *Clostridium difficile*; (б) кожа – аспират/биопсия от лезии; (в) възпаления по кожа от игли или ЦВК – обсъждане за фунгиални/микобактерии изследвания.
- II.5. Вирусология: (1) при везикуларни/улцерозни/лигавични лезии; (2) при респираторни симптоми от гърло/назофаринкс.

III. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

- III.1. Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск (виж. т. IV); (2) най-чести потенциални патогени, вкл. антибиотик-резистентни, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), vancomycin-резистентни ентерококи (VRE); (3) колонизация или преходяща инфекция с methicillin-резистентен *S. aureus* (MRSA); (4) място на инфекция; (5) местна болнична антибиотична резистентност; (6) органна дисфункция/лекарствена алергия; (7) преходяща антибиотична терапия/профилактика; (8) бактерицидност, широк спектър, антипсевдомонасно покриване.
- III.2. Интравенозна монотерапия: *Cefepime*, *Ceftazidime*, *Imipenem/Cilastatin*, *Meropenem*, *Piperacillin/Tazobactam*.
- III.3. Интравенозна комбинирана терапия: (1) аминогликозид + антипсевдомонасен пеницилин ± бета-лактамазен инхибитор или широкоспектърен цефалоспорин (*Cefepime*, *Ceftazidime*); (2) *Ciprofloxacin* + антипсевдомонасен пеницилин.
- III.4. Орална комбинирана терапия при нисък риск: (1) *Ciprofloxacin* + *Atoxicillin/clavulanate* (при пеницилинова алергия – *Ciprofloxacin* + *Clindamycin*); (2) не се препоръчва орален антибиотик след профилактика с хинолон.

IV. Начална оценка на инфекциозен риск

IV.1. Висок риск

Висок риск е налице при всеки един от следните рискови фактори: (А) Рискови фактори: (i) начало на фебрилитет в болнични условия; (ii) сигнификантна коморбидност или клинична нестабилност; (iii) очаквана продължителна тежка неутропения: АНБ $\leq 0.1 \times 10^9/l$ и ≥ 7 дни; (iv) чернодробна дисфункция (петкратно завишени аминотрансаминази); (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 рисков 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 аминотрансминази; (vi) нормална бъбречна функция.

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

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

V. Допълнителни начални изследвания и терапия

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

- V.1. Орална мукоза: (а) при некротични улцерации: (i) изследвания: 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.
- V.2. Хранопровод: (а) при ретростернална болка, дисфагия/одинофагия: (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/офтальмологичен преглед, посявка на секрет; (ii) лечение: *Vancomycin* (при периорбитален целулит), *Amphotericin B* (при висок риск и СТ/MRI-суспекция за аспергилоза или мукомикоза).
- V.4. Коремна болка: (i) изследвания: абдоминална СТ или ехография, серумна АР, аминотрансминази, 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 изпражнения.
- V.6. Диария: (i) изследвания: копрокултура за *C. difficile*; (ii) лечение: орален *Metronidazole* (до резултат за суспектен *C. difficile*).
- V.7. Венозни устройства: (а) при възпаление на вход/изход на игла (катетър): (i) изследвания: натривка или гренаж за посявка, хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: *Vancomycin* (начално или при липса на отговор след 48 часа); (б) при тунелна инфекция: (i) изследвания: хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: преместване на катетъра, *Vancomycin*.
- V.8. Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посявка на храчка, назална посявка, тест за *Legionella*, серумен

галактоманан или бета-глокан тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, СТ на гръден кош; (ii) лечение: *Azithromycin* или респираторен флуорохинолон (при суспектна атипична пневмония), *Vancomycin* или *Linezolid* (при суспектна инфекция с MRSA), обсъждане за G-CSF, плесен-активни антифунгиални агенти (при висок риск за аспергилоза), TMP-SMX (при риск за инфекция с *Pneumocystis jirovecii*).

- V.9. Целулити: (i) изследвания: обсъждане за посявка от аспират или биопсия; (ii) лечение: обсъждане за *Vancomycin*.
- V.10. Рани: (i) изследвания: посявка; (ii) лечение: обсъждане за *Vancomycin*.
- V.11. Везикулозни лезии: (i) изследвания: аспирация или скрап за VZV или HSV; (ii) лечение: обсъждане за *Acyclovir*.
- V.12. Дисеминирани папули или груби лезии: (i) изследвания: аспирация или биопсия за микробиология (бактерии, гъби, микобактерии) и хистология; (ii) лечение: обсъждане за *Vancomycin* или за плесен-активна антифунгиална терапия (при висок риск).
- V.13. Симптоми от уринарен тракт: (i) изследвания: уринен анализ, урокултура; (ii) лечение: след идентифициране на патоген.
- V.14. Симптоми от ЦНС: (i) изследвания: консулт с инфекционист, СТ и/или MRI, лумбална пункция, консулт с невролог; (ii) лечение: при суспектен менингит – бета-лактами (*Cefepime*, *Ceftazidime*, *Meropenem*) + *Vancomycin* + *Ampicillin*; при суспектен енцефалит – *Acyclovir* (10-12 mg/kg 3 пъти дневно), хидратация, мониториране на бъбречна функция.

VI. Оценка на отговора към емпирично АБЛ

Осъществява се на 72-120-и час.

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

VII. Поведение при отговор към емпирично АБЛ

Планира се на 72-120-и час.

- VII.1. Основни принципи: (а) продължава емпиричното АБЛ; (б) при старт с „подходящ“ *Vancomycin* лечението продължава; (в) антибиотичният режим продължава до АНБ $\geq 0.5 \times 10^9/l$ 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: неутрофилно възстановяване, бързина на нормализиране на температурата, специфично място на инфекция, патоген, коморбидност; (в) времетраене на АБЛ при документирани инфекции: (i) на кожа/меки тъкани – 7-14 дни; (ii) неусложнена бактериемия: с 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: (a) 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.

- VIII.1. Фебрилитет с неясен произход: (a) 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).
- VIII.2. Документирана инфекция: (a) преценка за най-подходящи антибиотици (базирани на микробиология); (б) обсъждане за G-CSF.

IX. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск

- IX.1. Преценка за провеждане: (a) обективно изследване; (б) оценка на лабораторни изследвания; (в) оценка на социални критерии за домашно лечение: съгласие на пациента, наличие на 24-часови домашни грижи, домашен телефон, лесен достъп при спешност, адекватни домашни условия, дистанция около 1 час от медицински център или лекарски кабинет; (г) оценка за орално АБЛ: без повръщане и гадене, толериране на орални медикаменти, без предхождаща профилактика с флуорохинолони.
- IX.2. Начална оценка (с кратък престой в болница, лекарски кабинет или вкъщи за 2-12 часа): (a) 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.
- IX.3. Терапевтични избори: (a) интравенозни антибиотици в дома; (б) еднократен дългодействащ интравенозен агент \pm орална терапия: (i) в дома, (ii) в кабинета; (в) само орална терапия (ако не е провеждана хинолонова профилактика): (i) 500 mg *Ciprofloxacin* на 8 часа + 500 mg *Amoxicillin/clavulanate* на 8 часа; (ii) други орални режими – *Levofloxacin*.
- IX.4. Наблюдение: (a) 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 кмплайънс; (ii) при отговор – чрез ежедневно телефонно проследяване.
- Причини за връщане в болница: (a) положителни култури; (б) нови симптоми; (в) персистиране или възстановяване на фебрилитет на 3-5-и ден; (г) невъзможност за продължаване на АБЛ (орален интолеранс).

X. Антибактериална профилактика при неутропения

Обсъждане за респираторни хинолони (*Levofloxacin*, *Ciprofloxacin*) при очаквана продължителност на неутропения (АНБ $< 1.0 \times 10^9/l$) 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, кървене, хранителен дефицит или хемолiza, трябва да бъдат коригирани преди лечение с *Erythropoietin*. При пациенти със солидни злокачествени тумори на химио- и/или лъчелечение терапията с *Erythropoietin* трябва да започне при стойности на хемоглобин (Hb) 90-110 g/l.

1. При пациенти с анемия, свързана със 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.
2. При пациенти с анемия е необходимо провеждане на хемотрансфузии преди започване на химиотерапия за достигане на желаните стойности на Hb.
3. При пациенти с ниско серумно желязо се препоръчва приложението на венозен желязен препарат до достигане на нормални стойности на тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК).
4. Не се препоръчва профилактично приложение на *Erythropoietin* за превенция на анемия при пациенти с предстояща химио- и/или лъчелечение и с нормални стойности на Hb при започване на лечение.
5. Лечението продължава до достигане и поддържане на стойност на Hb < 120 g/l и подобрене на симптомите на анемия. При достигане на нормални стойности на Hb дозата се намалява чрез титриране.
6. *Erythropoietin* се прилага еднократно седмично в дози 30 000 U или 3 пъти по 10 000 U. Не се препоръчва използване на високи начални дози. При използване на *Darbepoetin* се прилага доза 2.25 mcg/kg (150 mcg) седмично или 6.25 mcg/kg (300, 500 mcg) на 3 седмици, синхронно с курса химиотерапия.

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНИ ХЕМОПАТИИ

I. Епидемиология

По статистически данни на СЗО от 2008 г. в света са установени нови 12 667 470 случая на онкологични болести. Според Националния раков регистър през 2009 г. в България са установени 34

712 нови случая, като коефициентът на нарастване е 1.5 в сравнение с 1993 г. Честотата на онкологичната болка при различни локализации и стадии на болестта доказват различия, зависещи от вид на рака, провеждано противотуморно лечение и стадий. Ако 59% от болните с противотуморно лечение изпитват болка, след завършването му тя е налице само при 33% от тях. С напредване на болестта нараства броят на болни, при които болката е водещо оплакване – 69% от пациенти с метастатична болест изпитват болка и тя е водещо оплакване при над 95% от болните в последните седмици и дни на живота им. Въпреки това проучвания от редица европейски страни доказват, че болката не е лекувана адекватно при 56-82.3% от случаите.

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

II. Класификация на онкологична болка

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

II.1. Класификация по време

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

Хронична болка. При нея липсва отключващ момент и продължава повече от две седмици. Характеризира се с постепенно развитие, трудно определимо начало и непрекъснато нарастваща интензивност. Хроничната болка няма защитна роля. Симптоми на свръхтонус на симпатиковата нервна система не са типични за хроничната болка. Водещи са депресия, отчуждение, промени в личността, безсъние, анорексия, апатия и летаргия. В повечето случаи хроничната болка е израз на прогресия на болестта, влошена прогноза и намалена продължителност на живот.

Инцидентна (пробивна) болка. Тя е пристъп на епизодична, инцидентна болка, която „пробива“ доброто основно обезболяване. Изискване за инцидентна болка е наличие на основна такава, която е контролирана с редовен прием на опиоидни анагетичи. Пробивната болка значително влошава качеството на живот и води до нарастване на общото страдание.

II.2. Класификация по патофизиологичен механизъм

Ноцицептивна болка. Получава се при механично, термично или химично гразнене на терминалните окончания на сетивни нерви и на специфични рецептори за болка (ноцицептори), разположени

в тъкани и органи. Нервните пътища, провеждащи импулсите за болка, са интактни. В зависимост от разположението на ноцицепторите болката се разделя на: (i) соматична (в кожа, подкожие, фасции, мускули, сухожилия и периост); (ii) висцерална (във вътрешни органи).

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

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

II.3. Етиологична класификация

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

III. Оценка на пациенти с онкологична болка

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

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

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

Оценка и повторна оценка на болка
<ul style="list-style-type: none"> Причини, начало, вид, място, продължителност, интензивност, облекчаване и времеви характеристики на изпитвана болка. Наличие на отключващи фактори, белези, знаци и симптоми, свързани и произтичащи от болката. Прилагани аналгетици, тяхна ефективност и способност на болния да толерира назначено лечение.
Оценка и повторна оценка на пациент
<ul style="list-style-type: none"> Оценка на клиничен статус чрез общомедицински клиничен и специализиран неврологичен преглед и специфични диагностични (образни, биохимични и лабораторни) изследвания. Наличие или влияние на болката върху ежедневието на пациента – работоспособност, социален живот, сън, почивка, апетит, сексуална годност и настроение. Наличие на болногледач (лице, най-често член на семейството, ангажирано с грижи за болния), психологичен статус, степен на осведоменост за болестта, наличие или отсъствие на тревожност и депресия; социална среда, наличието на суицидни мисли и идеи, качество на живот, духовни нужди и тревоги. Наличие и интензивност на белези, физически и емоционални симптоми, свързани с онкологичната болест, наличие или отсъствие на синдроми, характерни за онкологична болка. Оценка на функционално състояние (пърформанс статус). Специално се разпитва за наличие на опиоидофобия (оценява се склонност на болния да спазва назначено аналгетично лечение).
Лекуващият лекар трябва да оцени и при нужда да преоцени възможностите и способностите си да комуникира и информира пациента и семейството му.
<ul style="list-style-type: none"> Изясняване на нуждите на болния и семейството му.

Таблица 2. Международни валидирани инструменти за оценка на болка.

Международни валидирани скали												
<p>Визуална аналогова скала</p> <p>Няма болка _____ Непоносима болка</p> <p style="text-align: center;">10 см</p>												
<p>Вербална скала</p> <table> <tr> <td>• Няма болка</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>• Много лека</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>• Лека</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>• Умерена</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>• Силна (интензивна)</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>• Много силна (непоносима)</td> <td>5</td> </tr> </table>	• Няма болка	0	• Много лека	1	• Лека	2	• Умерена	3	• Силна (интензивна)	4	• Много силна (непоносима)	5
• Няма болка	0											
• Много лека	1											
• Лека	2											
• Умерена	3											
• Силна (интензивна)	4											
• Много силна (непоносима)	5											
<p>Цифрова скала</p> <p>Няма болка 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Непоносима болка</p>												

IV. Принципи за лечение на онкологична болка

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

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

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

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

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

Видът и дозата на лекарствата зависят от интензивността на болката (Табл. 3) и трябва да бъдат коригирани, за да се получи баланс между облекчаване и поява на нежелани странични ефекти. „Спасителната доза“, която се назначава в случай на нужда, се получава от подходящо изчислена дневна доза. Алтернатива на оралния път за прилагане трябва да се търси тогава, когато болните не са в състояние да приемат аналгетици поради неконтролирано повръщане, дисфагия, чревна непроходимост, когнитивни нарушения, странични ефекти и в случаи, когато е налице лош контрол на болката и се налага ускорено титриране на дозата.

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

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

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

Препоръчително е лекарственото лечение на онкологична болка да започне с аналгетичен медикамент, показан от аналгетичната стъпка на СЗО, като подходящ за интензивността ѝ.

За лечение и контрол на лека болка се препоръчват неопиоидни аналгетици като *Paracetamol (acetaminophen)* или НСПВС. Прилагане на НСПВС значително превъзхожда плацебо при еднократно приложение. Няма доказателства, подкрепящи превъзходство на един или друг представител на НСПВС по отношение на аналгетичен ефект или безопасността. Продължителна употреба на НСПВС или на циклооксигеназа-2 (COX-2) селективен инхибитор налага внимателно и периодично проследяване поради възможност от поява на токсичност, като кървене от гастроинтестиналния тракт, тромبوцитна дисфункция и бъбречна недостатъчност. Въобще *Paracetamol* и/или НСПВС са ефективни при лечение на болка от всякаква интензивност поне за кратко време и при липса на противопоказания.

Болни с умерена болка се лекуват с комбинирани медикаменти, съдържащи най-често *Paracetamol*, *Acetysal* или НСПВС и слаб бързо действащ опиоиден аналгетик, като *Codeine*, *Dihydrocodeine*,

Tramadol или *Propoxyphen* (Табл. 4). При употребата на медикаменти от второ стъпало на аналгетичната стъпка на СЗО има няколко спорни аспекта. На първо място се критикува липсата на категорични доказателства за ефективност на слаби опиоиди. Друго ограничение е т.нар. таван на дозата, надвишаването на която не води до подобряване на аналгезията, но до значително нарастване на нежелани странични ефекти. Много автори предлагат отпадането на второ стъпало за сметка на по-ранно прилагане на *Morphine* в по-малки дози.

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

Таблица 3. Избрани НСПВС, приложими за лечение на онкологична болка – първо стъпало на СЗО.

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

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

Таблица 4. Сравнение на избрани опиоидни аналгетици от второ стъпало на аналгетичната стълба на СЗО.

Вещество	Широко разпространени форми и грамаж	Относителна ефективност, сравнена с <i>Morphine</i>	Продължение на ефект в часове	Максимална дневна доза	Стартова доза без предварителна подготовка
Dihydrocodeine	Модифицирано освобождаване табл. 60-90-120 mg	0.17	12	240 mg	60-120 mg
Codeine	Табл. 15-30-60 mg	0.1-0.2	4-6	360 mg	15-60 mg
Tramadol	Капки 100 mg/ml; табл. 50 mg; модифицирано освобождаване 100-150-200 mg	0.1-0.2	2-4 12	400 mg 400 mg	50-100 mg

Силните опиоидни аналгетици (Табл. 5) са в основата на лекарственото лечение на интензивна онкологична болка. Най-често използвани в Европа са *Morphine*, *Methadone*, *Oxycodone*, *Hydromorphone*, *Fentanyl*, *Alfentanil*, *Viprenorphine*, *Heroin levorphanol* и *Oxymorphone*. Няма убедителни доказателства за превъзходство на другите опиоидни аналгетици над *Morphine* по отношение на ефективност и поносимост.

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

При пациенти, при които е необходимо бързо титриране на дозата, се предпочита парентерален път на приложение – субкутанен и/или венозен. При парентерално приложение еквивалентната

дневна доза е равна на една трета от приеманата през устата. При преминаване от орално към парентерално приложение дневната доза на орален *Morphine* трябва да се раздели на три, за да се получи дневната еквивалентна парентерална доза, но може да се наложи допълнително титриране както в посока към увеличаване, така и обратно.

При конверсия от орален към парентерален *Morphine* се препоръчва относителната еквивалентна мощ да варира между 1:2 и 1:3.

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

Таблица 5. Сравнение на избрани опиоидни аналгетици, използвани за лечение на интензивна болка (трето стъпало на СЗО).

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

^а относителната ефективност варира значително в данни, публикувани в литературата и между отделните пациенти. Това налага преминаване от един опиоид към друг да се извършва внимателно и при редуциране на дозата на новоназначения опиоид.

^б максималната доза зависи от развитието на тахифилаксия

^с калкулира се с конверсия от mg/d в mcg/h.

^д не е обичайно да бъде използван като първи опиоиден аналгетик. Предложената доза от 12 mcg/h отговаря на доза от 30 mg орален *Morphine sulfate* за ден.

^е фактор за преизчисляване = 4 за дневна доза на орален *Morphine* под 90 mg/24h, фактор на конверсия = 8 при дневна доза на орален *Morphine* 90-300 mg/24h и фактор на преизчисляване 12 при дневна доза на орален *Morphine* над 300 mg/24h.

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

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

VI. Интервали на прилагане и титриране на доза

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

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

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

VII. Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение

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

VIII. Лъчелечение

Лъчелечението има специфична и важна роля при облекчаване на болки, предизвикани от костни метастази, при премахване на туморна компресия върху нервни структури и при мозъчни метастази. Прилагането на радиоизотопи за контрол на онкологична болка е ефективно при костни метастази от рак на млечна жлеза и белодробен рак. При всяка трудна за контрол с лекарства болка от костни метастази се препоръчва консулт с лъчетерапевт за провеждане на екстракорпорално лъчелечение и приложение на радиоизотопи.

IX. Приложение на бифосфонати при костна болка

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

Бифосфонатите се препоръчват като част от терапевтичния режим при пациенти със или без болка от метастатична костна болест.

X. Лечение на невропатична и резистентна болка

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

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

XI. Рефрактерна болка в края на живота

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

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

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

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 раков институт на САЩ (NCI) и Националният раков институт на Канадската група за клинични изпитвания. Документът, наречен Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST), се използва в последното му съвременно издание от януари 2009 г.

I. Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект

За оценка на лечебен ефект се използват някои техники за образна диагностика: компютър-томография (КТ), ядреномагнитно-резонансна томография (ЯМР), позитрон-емисионна томография/компютър-томография (PET/CT) и много рядко – конвенционална рентгенова графия (при рак на бял дроб).

При хепатоцелуларен рак 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 гърден кош.

II. Изходно измерване на тумори

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

II.A. Неизмерими лезии

Туморните лезии се считат за неизмерими, ако включват: (i) лептотенгеални 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.C. Измерване на костни лезии

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

II.D. Кистични лезии

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

II.E. Лезии, предварително 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 конфлуирани 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 черnodробни метастази“).

V. Нови лезии

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

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

VI. Определение за пълна и частична ремисия

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

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

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

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

VII. Определение за прогресираща болест

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

Когато сборът е много малък, нарастване в рамките на допустима грешка в измерването (2-3 mm) може да доведе до увеличение с 20%. Затова се налага дефиниране на понятието недвусмислена прогресия. Недвусмислена прогресия на съществуващи неприцелни лезии се определя тогава, когато: (i) общото влошаване на болестта е толкова значително, че дори при наличие на SD или PR в прицелните лезии, общият туморен товар е увеличен достатъчно, за да се наложи

прекръпяване 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 увеличаване на плеврален излив от „следи“ до „голям“, което представлява нарастване на наличния лимфангит от локализиран до широко разпространен.

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 поддържање на ниво на туморен маркер над нормални граници.

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, случаите също се считат за неоценени, освен ако съществува убедителен аргумент, че приносът на липсващите измервания няма да промени оценката на отговора за дадения момент от време.

ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РАКОВО БОЛНИ

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

доказали ефективността си в клиничната практика. Затова системната антитуморна терапия задължително трябва да се провежда само в специализирани онкологични звена и само от специалисти със съответна квалификация и опит.

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

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС 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 (палiatивна 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)	6 месеца
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 гроб	
- 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	
- 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	
- 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	
- 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	
- 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	Непосредствено следоперативно, между 2-6 месец от опер. и след това при необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер LDH	6 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
- Серумен калций	6 месеца
Рак на дебело и право черво	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	1 година
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Колоноскопия	1 година

- Туморен маркер СЕА или СА 19-9	4 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- АСАТ, АЛАТ	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Рак на яйчник	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Туморен маркер СА 125	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- АСАТ, АЛАТ	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
Рак на маточна шийка и ендометриум	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Консулт гинеколог	6 месеца
- Цитонамазка (Pap-тест)	6 месеца
- Цистоскопия/простоскопия	При необходимост
- Кръвна картина	6 месеца
- АСАТ, АЛАТ	6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Рак на пикочен мехур	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Консулт уролог	3 месеца
- Цистоскопия	3 месеца

- Мехурна цитология/биопсия	3 месеца
- Уринарна цитология	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRI	При необходимост
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
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 ± Ionidamide
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 – дозоволътен; DDG – дозоволътен с G-CSF; FAC – 5-FU/doxorubicin/cyclophosphamide; FEC – cyclophosphamide/epirubicin/5-FU; FOLFIRI – 5-FU/calcium folinate/irinotecan; FOLFOX – 5-FU/calcium folinate/oxaliplatin; ICE – ifosfamide/carboplatin/etoposide; IFL – irinotecan/5-FU/calcium folinate; IF-alpha – interferon-alpha; IL-2 – interleukin-2; MAID – mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine; MVAC – methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin; PE – cisplatin/etoposide; 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/etoposide; VIG – vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine; VIP – etoposide/ifosfamide/cisplatin.

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

Локализация	Химиотерапевтичен режим
Дозоволътни 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/doxorubicin/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