

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

**АВТОР:
ЛЕКАРСТВЕНА КОМИСИЯ КЪМ
БЪЛГАРСКО ОНКОЛОГИЧНО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО**

Под редакцията на:

**проф. г-р Асен Дугов
проф. г-р Галина Куртева
доц. г-р Димитър Калев
доц. г-р Ирина Трифонова
г-р Антоанета Томова
г-р Светлана Ганчева**

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ	7	III.G. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2.....	15
ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ	8	III.H. Химиотерапия при тройно негативен карцином.....	16
I. Аглювантна химиотерапия	8	IV. Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит).....	16
II. Химиотерапия при рецидив	8	V. Карцином на гърда при мъже	16
МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ	8	МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ	16
КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ	8	КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ	16
I. Назофарингеални карциноми	8	A. Негребноклетъчен карцином.....	16
I.A. Неоаглювантна химиотерапия.....	8	I. Неоаглювантна химиотерапия.....	16
I.B. Аглювантна химиотерапия.....	8	II. Аглювантна химиотерапия	16
I.C. Рецидивирала или метастатична болест.....	8	III. I линия таргетна терапия.....	17
II. Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия	8	IV. I линия имунотерапия.....	17
II.A. Неоаглювантна химиотерапия.....	8	V. I линия химиотерапия.....	17
II.B. Аглювантна химиотерапия.....	8	VI. Поддържаща системна терапия.....	18
II.C. Съчетано химиолъчелечение.....	8	VII. Съчетано химиолъчелечение.....	18
II.D. I линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест.....	9	VIII. Консолидираща имунотерапия.....	18
II.E. II линия системна терапия.....	9	IX. II линия системна терапия.....	18
КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА	9	X. III линия системна терапия.....	18
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА	10	B. Дребноклетъчен карцином.....	19
I. Неоаглювантна системна терапия.....	10	I. I линия химиотерапия.....	19
II. Аглювантна системна терапия.....	12	I.A. Ограничен стадий.....	19
II.A. Ендокринна аглювантна терапия.....	12	I.B. Разпространен стадий.....	19
II.B. Терапия с бифосфонати.....	12	II. II линия химиотерапия.....	19
II.C. Биологична терапия при костна загуба.....	12	II.A. При прогресия преди 3 месеца след края на I линия	19
II.D. Аглювантна химиотерапия.....	12	II.B. При прогресия от 3 до 6 месеца след края на I линия.....	19
III. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест.....	13	II.C. При прогресия след повече от 6 месеца от края на I линия.....	19
III.A. I линия ендокринна терапия	13	МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ	19
III.B. II линия ендокринна терапия	14	КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД	19
III.C. I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, не получаваха аглювантни антрациклини	14	I. Неоаглювантано химиолъчелечение.....	19
III.D. I линия химиотерапия при пациенти, получаваха аглювантни антрациклини	14	II. Неоаглювантна химиотерапия	19
III.E. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани	15	III. Аглювантна химиотерапия	19
III.F. Метрономна химиотерапия.....	15	IV. Химиотерапия при метастатична болест	20

V. II Линия химиотерапия.....	20	VII. III и поредна линия химиотерапия.....	25
КАРЦИНОМ НА СТОМАХ	20	КАРЦИНОМ НА АНУС	25
I. Периоперативна химиотерапия.....	20	I. Лъчехимиолечение при локализиран карцином.....	25
II. Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест.....	20	II. Химиотерапия при метастатична болест.....	25
III. II и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином).....	21	НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ	25
АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС	21	I. Химиотерапия при неметастатична болест.....	25
I. Неоагювантна химиотерапия.....	21	I.A. Карциноидни тумори.....	25
II. Агювантна химиотерапия.....	21	I.B. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза.....	25
III. Терапия при нерезектабилна и метастатична болест.....	21	I.C. Феохромоцитом/параганглиом.....	25
III.A. Химиотерапия при стадий IIB и III.....	21	I.D. Ниско диференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином.....	25
III.B. Съчетано лъчехимиолечение при стадий IIB и III.....	21	I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1.....	25
III.C. Химиотерапия при метастатична болест (стадий IV).....	21	I.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2.....	25
III.D. II линия химиотерапия.....	21	II. Химиотерапия при метастатична болест.....	25
ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ	22	II.A. Карциноидни тумори.....	25
I. Начална системна терапия.....	22	II.B. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт.....	25
II. Трансартериална хемоемболизация (TACE).....	22	II.C. II линия при метастатични невроендокринни тумори.....	26
III. II линия системна терапия.....	22	II.D. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза.....	26
БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ	22	II.E. Феохромоцитом/параганглиом.....	26
I. Агювантна химиотерапия.....	22	II.F. Нискодиференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином.....	26
II. I линия химиотерапия.....	22	II.G. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2.....	26
III. II линия химиотерапия.....	22	КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК, ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ	26
КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК	22	I. Неоагювантна химиотерапия.....	26
I. Бъбречноклетъчен карцином.....	22	II. Агювантна химиотерапия.....	26
I.A. I линия.....	22	II.A. При стадий IA, B (умерено- до нискодиференцирани тумори - G2-3).....	26
I.B. II линия.....	23	II.B. При стадий IC и IIA.....	26
II. Преходноклетъчен карцином.....	23	III. I линия химиотерапия.....	27
КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО	23	IV. II линия химиотерапия.....	27
I. Неоагювантно химиолъчелечение при карцином на право черво.....	23	IV.A. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща <i>Paclitaxel</i>	27
II. Агювантна химиотерапия при карцином на дебело и право черво.....	23	IV.B. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща <i>Paclitaxel</i>	27
III. Вторична превенция при стадий I-III.....	23	IV.C. При прогресия на болестта над 6 месеца след лечение с платина-базиран режим.....	27
IV. I линия химиотерапия (при метастатична болест).....	23		
V. Поддържаща терапия.....	24		
VI. II линия химиотерапия.....	24		

IV.D. При прогресия на болестта пог 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща <i>Paclitaxel</i>	27	тумори	31
IV.E. При прогресия на болестта пог 6 месеца след химиотерапия, съдържаща <i>Paclitaxel</i>	27	II. Несеминолни тумори.....	31
КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ	27	II.A. При стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери.....	31
I. Химиотерапия при метастатична болест.....	28	II.B. При стадий I със съдова инвазия.....	31
II. Хормонотерапия.....	28	II.C. При стадий IIА, В.....	31
ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ	28	II.D. При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV.....	32
I. Лечение при нисък риск.....	28	II.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори	32
II. Лечение при висок риск.....	28	III. Екстрагонадни тератокарциноми.....	32
КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА	28	КАРЦИНОМ НА ПЕНИС	32
КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР	29	САРКОМ НА КАПОСИ	32
I. Неинвазивен карцином	29	САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ	32
II. А. Химиотерапия при инвазивен карцином.....	29	I. Монохимиотерапия.....	32
II. В. I линия имунотерапия.....	29	II. Комбинирана химиотерапия.....	32
III. I линия системна терапия	29	II.A. I линия	32
III. II линия системна терапия	29	II.B. II линия	33
КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА	29	ОСТЕОСАРКОМИ	33
I. Лечение на локализиран карцином – T1-2.....	29	I. Химиотерапия при сарком на <i>Ewing</i>	33
II. Лечение на локалноавансирал карцином – T3N1, T4N0.....	29	ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ	33
III. Лечение на хормоносензитивна метастатична болест	30	I. Агювантна терапия.....	33
IV. Лечение на кастрация-резистентен карцином	30	II. I линия.....	33
IV.A. Лечение на неметастатичен кастрация-резистентен карцином	30	II линия.....	33
IV.B. Лечение на метастатичен, кастрация-резистентен простатен карцином преди <i>Docetaxel</i>	30	III. III линия.....	33
IV.C. I линия химиотерапия.....	30	МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ	33
IV.D. Лечение на <i>Docetaxel</i> -резистентен карцином	30	I. Агювантна имунотерапия.....	33
V. Кастрация-резистентен простатен карцином с метастатична костна болест	31	II. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест	34
КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС	31	II.A. Таргетна терапия.....	34
I. Семинолни тумори.....	31	II.B. Химиотерапия.....	34
I.A. Химиотерапия при стадий I.....	31	КАРЦИНОМ НА КОЖА	34
I.B. Химиотерапия при стадий IIА, В и непроведено лъчелечение	31	I. Таргетна терапия.....	34
I.C. Химиотерапия при стадий IIС–IV.....	31	II. Имунотерапия.....	34
I.D. При резидуален тумор след лъчелечение.....	31	III. Химиотерапия	34
I.E. Спасителна химиотерапия при резистентни		IV. Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти	35
		КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД	35
		ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА	

БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА	35	II.1. Класификация по време.....	44
I. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия.....	35	II.2. Класификация по патофизиологичен механизъм.....	45
II. Лечение на костни метастази	35	II.3 Етиологична класификация.....	45
II.A. Костни метастази от карцином на гърда.....	35	III. Оценка на пациенти с онкологична болка.....	45
II.B. Костни метастази от карцином на простата.....	35	IV. Принципи за лечение на онкологична болка.....	45
II.C. Костни метастази от други солидни тумори.....	35	V. Доза, вид и път на приемане на аналгетични лекарства.....	47
III. Радионуклидна терапия.....	35	VI. Интервали на прилагане и титриране на доза.....	49
ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР (G-CSF)	35	VII. Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение.....	49
I. Профилактично приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF)	35	VIII. Лъчелечение	49
II. Терапевтично приложение на G-CSF	36	IX. Приложение на бифосфонати при костна болка.....	49
III. Избор на G-CSF за профилактика и лечение на ФН.....	36	X. Лечение на невропатична и резистентна болка.....	49
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ	36	XI. Рефрактерна болка в края на живота.....	49
I. Основни понятия и дефиниции.....	36	ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ	50
II. Начална клинична оценка.....	36	I. Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект	50
III. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ).....	36	II. Изходно измерване на тумори.....	51
IV. Начална оценка на инфекциозен риск.....	37	II.A. Неизмерими лезии.....	51
V. Допълнителни начални изследвания и терапия.....	37	II.B. Оценка на лимфни възли.....	51
VI. Оценка на отговора към емпирично АБЛ.....	37	II.C. Измерване на костни лезии	51
VII. Поведение при отговор към емпирично АБЛ.....	38	II.D. Кистични лезии.....	51
VIII. Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ.....	38	II.E. Лезии, предварително третирани локално.....	51
IX. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск.....	38	II.F. Лезии, твърде малки за измерване.....	51
X. Антибактериална профилактика при неутропения.....	38	II.G. Фрагментирани и конфлуиращи лезии.....	51
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ	38	III. Документирани на изходни прицелни лезии	51
СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ	39	IV. Документирани на неприцелни лезии.....	51
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТРИ АЛЕРГИЧНИ И ИНФУЗИОННИ РЕАКЦИИ ОТ ПАРЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА	40	V. Нови лезии	51
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА	42	VI. Определение за пълна и частична ремисия.....	51
КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ	43	VII. Определение за прогресираща болест	52
I. Епидемиология	43	VIII. Оценка с PET/CT.....	52
II. Класификация на онкологична болка.....	44	IX. Липса на оценка.....	52
		ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ	52
		ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ	52
		ПРИЛОЖЕНИЯ	58-60

ВЪВЕДЕНИЕ

Подходът при злокачествените солидни тумори е комплексен. Прилага се хирургично, лъчево и лекарствено лечение. Индивидуалната последователност на тези подходи се определя от онкологична комисия (туморен борд), в състава на която влизат лекари с различни специалности. Системното лекарствено лечение е утвърден подход, наред с другите два основни метода (хирургия, лъчелечение). Около 60-70% от болните развиват локални рецидиви и/или далечни метастази, независимо от локалното радикално 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“. Ракът се приема за системна болест, която ултимативно поставя необходимост от системно лекарствено лечение при индикации. 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 лекарства, 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 карцином на гърда, ректум и ларинкс; превръща локално авансиралите неоперабилни тумори в операбилни и дава възможност за пълно излекуване (карцином на гърда, пикочен мехур, простата и др.); (3) палиативно – при метастазирала болест; при тумори, високочувствителни към цитостатично лечение, води до трайна ремисия на голяма част от болните (90% при трофобластна болест, 75% при тестикуларни тумори, над 20% при овариален карцином). Лекарствено лечение не се прилага при силно увредено общо състояние (ECOG 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. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на класическите познания на медицинските онколози, въпреки че кратките характеристики на по-старите лекарствени продукти не винаги отразяват

пълния обем на терапевтичната им активност. Повечето съвременни противотуморни комбинации или монотерапии се прилагат въз основа на клинични изпитвания, показали достоверност. Използването на настоящите стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички раковоболни в България, независимо в кое специализирано онкологично лечебно заведение се лекуват. Настоящите медицински стандарти са изготвени по Осма редакция на TNM стадиращата система. Проследяването на онкологично болни, завършили комплексно лечение, се извършва от специалисти в онкологичните лечебни заведения на Република България според локализацията и стадия на болестта. В настоящите стандарти проследяването на основните видове злокачествени тумори (основна част на диспансерното 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 онкологичната болка. Разделът включва онкологично болни със солидни тумори и е приет от Българско онкологично научно дружество (БОНД) съвместно с Българско научно дружеството по клинична и трансфузионна хематология. Настоящите стандарти включват алгоритми за поведение при остри алергични и инфузионни реакции, и при екстравазация на противотуморни лекарства. Българското онкологично научно дружество излъчва лекарствена комисия, пряко ангажирана с ежегодното актуализиране и публикуване на стандарта. Работата ѝ се основава на указания на Европейското общество по медицинска онкология (ESMO), Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) и Американското общество по клинична онкология (ASCO). Световните стандарти за лечение на злокачествени тумори се актуализират периодично след международни рандомизирани клинични изпитвания и специализирани форуми. Разликите в отделните страни са в зависимост от икономическото им състояние и бюджета на здравноосигурителните системи. В България стандартите се актуализират не по-малко от два пъти годишно. Това се осъществява на национални форуми по инициатива на БОНД или на свикана от дружеството негова Лекарствена комисия. 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 БОНД, 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 БОНД.

Бележки: (i) лекарствени продукти и/или режими, посочени за определена индикация и маркирани със знак [*], са одобрени от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), включени са в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРАП) с предстоящо включване в списъка с лекарствени продукти, които Националната здравноосигурителна каса (НЗОК)

заплаща; (ii) лекарствени продукти и/или режими, посочени за определена индикация и маркирани със знак [**], са одобрени от ЕМА и ИАА с предстоящо включване в ПЛС на НСЦРАП; (iii) лекарствени продукти и/или режими, посочени за определена индикация и маркирани със знак [***], са определени за стандарт от медицината, основана на доказателства, и се препоръчват от международните ръководства, но индикацията не е визирана в кратката характеристика на лекарствения продукт.

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Химиотерапия се прилага при глиоми от степен III (анапластични астроцитомы и олигодендроглиомы) и степен IV (глоб ластомы) по Световна здравна организация (WHO). При нискостепенни (степен II) глиоми (инфилтративни астроцитомы и олигодендроглиомы) липсват доказателства за полза от химиотерапия. Като прогностичен маркер се препоръчва изследване на 1p/19q-статус.

I. Агювантна химиотерапия

1. Съчетано химиолъчелечение с *Temozolomide* – 75 mg/m² P.O. 6 седмици. След почивка от 4 седмици лечението продължава с *Temozolomide* – 150 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, за първи курс, а последващите от 2-ри до 12-и курс – 200 mg/m² през 28 дни, т.е. провеждат се общо 12 курса.
2. *Temozolomide* след самостоятелно лъчелечение – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, през 28 дни (6 курса).
3. PCV (6 курса преди или след лъчелечение) (при тумори с 1p/19q-коделеция)
Procarbazine – 2 x 100 mg/m² P.O., ден 2-11
Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1
Vincristine – 1.5 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 42 дни.

II. Химиотерапия при рецидив

1. *Temozolomide* – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, до прогресия. При рецидив на болестта и непровеждана преди това терапия с *Temozolomide*, само след реоперация.
2. PCV (виж т. I3).
3. *Lomustine* – 100 mg/m² P.O., ден 1, през 42-60 дни.
4. *Carbustine* – 80 (200) mg/m² I.V., дни 1-3 (ден 1), през 42-60 дни.
5. *Irinotecan* ± *Bevacizumab****
Irinotecan – 125 mg/m² I.V. ден 1
± *Bevacizumab**** – 10 mg/kg I.V. ден 1
Повторение през 14 дни.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Обсъжда се при нерезектабилни множествени метастази от карцином на гърда, бял дроб, меланом и др. Задължително условие е добро общо състояние (пърформанс статус, PS).

1. Системна терапия според вида на първичния тумор.
2. Съчетано химиолъчелечение с *Temozolomide**** – 75 mg/m² P.O., дни 1-28. След това лечението продължава с *Temozolomide**** – 200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5,

през 28 дни.

КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

I. Назофарингеални карциноми

I.A. Неоагювантна химиотерапия

1. В стадий III и IVA, B се провежда съчетано химиолъчелечение.
Cisplatin + *Fluorouracil*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечение).
2. Монотерапия с *Cisplatin* или *Fluorouracil*
(i) *Cisplatin* – 40 mg/m² I.V., ден 1 (на всяка седмица от лъчелечението).
(ii) *Fluorouracil* – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечението).

Самостоятелната неоагювантна (индукционна) химиотерапия включва следните режими:

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Docetaxel* (при плоскоклетъчен карцином)
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 28 дни.
2. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 28 дни.

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., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V. продължителна инфузия, ден 1-4
Повторение през 28 дни.
2. *Paclitaxel* + *Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 *Cisplatin* – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
3. *Ifosfamide/Mesna* + *Paclitaxel* + *Cisplatin* (*Carboplatin*)
Ifosfamide – 1000 mg/m²/дневно I.V., ден 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
(*Carboplatin* AUC46 I.V. 30-минутна инфузия)
Повторение през 21-28 дни.

I.C. Рецидивирала или метастатична болест

Химиотерапия се провежда при болни с добро общо състояние (PS), като водещи са платина-базираны режими. Други активни лекарства са: *Paclitaxel*, *Docetaxel*, *Ifosfamide*, *Epirubicin*, *Methotrexate*, *Bleomycin*, които се прилагат самостоятелно или в комбинация.

II. Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия

Лечението се провежда от мултидисциплинарен екип. Пациентът трябва да бъде с коригиран нутритивен статус, поддържан по време на цялото лечение. Преди лечение се извършва дентална рехабилитация. При орофарингеални карциноми е препорачително изследване на p16/HPV-статус.

II.A. Неоагювантна химиотерапия

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

1. TPF
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 28 дни.
2. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 I.V. продължителна инфузия, дни 1-4
Повторение през 28 дни.
3. *Paclitaxel* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-750 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5
Повторение през 21-28 дни.

II.B. Агювантна химиотерапия

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

II.C. Съчетано химиолъчелечение

Прилага се като дефинитивно или следоперативно лечение при локално авансирал карцином (T3-4 N0-1 или Tвсяко N2-3) и добро общо състояние (PS).

1. *Cisplatin* – 75-100 mg/m² I.V., дни 1, 22 и 43 (по-добър локално-регионален контрол спрямо седмично приложение).
2. *Cisplatin* – 30-40 mg/m² I.V., ден 1, през 7 дни, 5-7 седмично (кумулятивна доза – 200 mg/m²).
3. *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V., една седмица преди старта на лъчелечението, последвано от 250 mg/m² I.V. седмично (6-7 седмично). На избор при HPV-позитивни плоскоклетъчни орофарингеални тумори.
4. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5 (1-ва и 4-та седмица на лъчелечението).

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

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.
2. *Metothrexate* – 40 mg/m² I.M., веднъж седмично до прогресия.
3. *Bleomycin* – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично за 8

последователни седмично.

4. *Epirubicin* + *Bleomycin* + *Cyclophosphamide* (при лимфо-епителиом)
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Bleomycin – 30 mg обща доза I.V., дни 1, 8 и 15
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
5. *Cetuximab* + *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V., дни 1-4
Cetuximab – 400 mg/m² I.V., последвана от 250 mg/m² I.V. седмично
Повторение през 21 дни.
6. *Cisplatin* + *Docetaxel*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
7. *Cisplatin* + *Gemcitabine*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни (4-6 курса).
8. *Fluorouracil* + *Vincristine*
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5
Vincristine – 2 mg TOT I.V., ден 1
Повторение през 28 дни.

II.E. II линия системна терапия

1. *Nivolumab*** – 3 mg/kg I.V., през 14 дни (при прогресия след повече от 6 месеца след последна доза на платина-базирана терапия).
2. *Pembrolizumab*** – 200 mg I.V. през 21 дни. (при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 50\%$ TPS и прогресиращ по време на или след платина-базирана химиотерапия)

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

1. При диференциран папиларен, фоликуларен или *Hurthle*-клетъчен карцином, локално авансирал или метастатичен, рефрактерен на радиоактивен йод, се използват следните избори:
 - (i) *Sorafenib* – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.
 - (ii) *Lenvatinib*** – 24 mg P.O. дневно; преди или след терапия с тирозин-киназни инхибитори.
2. При нерезектабилен локално авансирал или метастатичен медуларен карцином се използват следните избори:
 - (i) *Vandetanib*** – 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.
 - (ii) *Cabozantinib*** – 140 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.
3. След преценка може да се направи опит за цитотоксично лечение с комбинации, съдържащи *Paclitaxel*, *Cisplatin*, *Epirubicin*, *Dacarbazine*.

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Системното лекарствено лечение включва химиотерапия и/или ендокринна терапия при болни с хормон-рецептор-позитивни тумори (ER+ и/или PgR+) и прицелно (таргетно) лечение при индицирани болни с уточнени биомаркери. Лекарственото лечение се прилага като адювантно при радикално оперирани болни с ранен карцином. Адювантна терапия се провежда според критериите на последния St. Gallen консенсус. Неоадювантна химиотерапия се прилага: (i) преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосохраняваща операция; (ii) при локално авансирани тумори (стадий IIIA) с цел съвременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за по-лесно оперативно лечение; (iii) при неоперабилни локално авансирани тумори (стадий IIIB, C), вкл. при инфламаторен карцином, с цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция или дефинитивно лъчелечение. Системното лекарствено лечение е главен терапевтичен метод при метастатична болест, води до клинични ремисии в 60-75%, значително намалява симптомите, свързани с болестта, и подобрява качеството на живот.

I. Неоадювантна системна терапия

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

1. CEF

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ген 1

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ген 1

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

Повторение през 21 дни, общо 4-6 курса.

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

2. EC-T

Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1

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

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

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1, през 21 дни, 4 курса, или

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

3. T-EC (назначава се при хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином)

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1

Повторение през 21 дни, 4 курса;

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ген 1

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

Повторение през 21 дни, 4 курса.

4. Paclitaxel + Carboplatin (при тройнонегативен карцином)

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

Carboplatin AUC4-6 I.V., ген 1

Повторение през 21 дни.

5. При хормон-рецептор-позитивни тумори с противопоказания за химиотерапия се провежда терапия с

Tamoxifen или ароматазни инхибитори – 4-6 месеца.

Таблица 1. Оценка на риск при карцином на гърда.

<p>Нисък риск</p>	<p>Негативни лимфни възли и всички от следните признаци:</p> <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
<p>Среден риск</p>	<p>Негативни лимфни възли и поне един от следните признаци:</p> <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
<p>Висок риск</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 позитивни лимфни възли с липса на ER и/или PgR експресия, или с наличие на свръхекспресия на HER2 • ≥ 4 позитивни лимфни възли

Таблица 2. Биологични подтипове: дефиниция и терапия.

Подтипове	Клиникопатологична дефиниция	Терапия	Бележки за терапията
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER2-негативен, нисък Ki-67 (< 15-20%)	Само ендокринна терапия	Някои изискват цитостатици (висок нодален статус или гр. критерии за риск)
Луминален В (HER2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, висок Ki-67	Ендокринна ± цитостатична терапия	Включване и вид на цитостатици според ниво на хормонална експресия и риск
Луминален В (HER2-позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER2-позитивен	Цитостатична + анти-HER2 + ендокринна терапия	Липсват данни, подкрепящи отказ от цитостатици
HER2 позитивен (нелуминален)	HER2-позитивен, липса на ER и PgR	Цитостатична + анти-HER2 терапия	При много нисък риск (pT1a и негативен нодален статус) може да се проследява без системна терапия
Базалоиден, тройно негативен (дуктален)	Липса на ER и PgR, HER2-негативен	Цитостатична терапия	
Специални хистологични подтипове А. Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен) Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоеид-кистичен и метапластичен)		Ендокринна терапия Цитостатична терапия	Медуларният и аденоеид-кистичният карцином могат без цитостатици, ако са с негативен нодален статус

6. При HER2-позитивни тумори:

- (i) *Trastuzumab* (добавен към провежданата химиотерапия) – 8 mg/kg I.V. натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg I.V. през 21 дни, или фиксирана доза от 600 mg S.C. през 21 дни; комбинацията не се прилага с антрациклини, освен в клинични изпитвания;
- (ii) *Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel*
Pertuzumab – 840 mg I.V., последван от 420 mg I.V., ден 1
Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1, или *trastuzumab* за подкожно приложение фиксирана доза от 600 mg, или *trastuzumab* за подкожно приложение фиксирана доза от 600 mg
Docetaxel – 75 mg/m² (до 100 mg/m²) I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

Хирургията може да се последва от адювантна терапия: FE₉₀C (4 курса през 21 дни). Четирите курса FEC90, могат да предхождат четирите курса *Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel* и цялото лечение с химиотерапия да бъде предоперативно (неoadювантно) (виж IIDii), последвани от *Trastuzumab* I.V. или фиксирана доза от 600 mg S.C. през 21 дни, 14 курса.
+/- Pertuzumab I.V. (при отрицателни рецептори и/или други показатели за висок риск), през 21 дни до достигане на общо 1 година анти-HER2 биологично лечение.

7. Терапевтичният отговор се оценява след четири курса. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неoadювантна химиотерапия) се преминава към оперативно лечение; при стационариране на първич-

ния тумор се преминава към оперативно лечение след неоадювантна химиотерапия от 4-6 курса.

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

II. Адювантна системна терапия

Лечението се препоръчва, ако се очаква относително намаление на определения риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на нежелани лекарствени реакции. Изборът на метод за системно лекарствено лечение (химиотерапия и/или ендокринна терапия, и/или прицелно лечение) се основава на наличие на редица прогностични фактори: големината на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни (ER), прогестеронови (PgR) и HER2-рецептори, пролиферативен Ki-67-индекс (под или над 15-20%), възраст, общо състояние (PS) и придружаващи болести (**Табл. 1**). Тумори, които не експресират ER/PgR, се приемат за ендокринно нечувствителни; при тях средство на избор е само химиотерапия. Като допълнение към химио- и ендокринна терапия при свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с *Trastusumab*.

Според риска за прогресия на болестта пациентите с операбилен карцином се разделят на три категории (**Табл. 1**).

Според биологичните подтипове на карцинома (луминален А, луминален В, нелуминален, базалоиден и др.) системната адювантна терапия се дефинира в шест категории (**Табл. 2**).

II.A. Ендокринна адювантна терапия

- Тумори с $\geq 1\%$ експресия на ER или PgR и такива с несигурен хормонален статус се приемат за ендокринно чувствителни и подлежат на ендокринна терапия в обема на комплексно лечение.
- При пременопаузални пациенти стандартното петгодишно лечение включва:
 - Tamoxifen* – 20 mg дневно P.O. (самостоятелно или в комбинация с LHRH-агонист). При висок риск за рецидив *Tamoxifen* се прилага десет години
 - Exemestane* – 25 mg P.O. дневно, комбиниран с LHRH-агонист (при висок риск за рецидив).
- При гуктален карцином *in situ* (DCIS) се назначава задължително петгодишен *Tamoxifen* и се комбинира с лъчелечение – 42.5-50.4 Gy. При DCIS у постменопаузални се предпочитат *Anastrozole* – 1 mg P.O. дневно.
- Овариалната аблация се постига чрез LHRH-агонист или хирургично. LHRH-агонистът трябва да се прилага от 2 до 5 години, въпреки че оптималната му продължителност 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.
- При постменопаузални пациенти за първи избор се предпочитат ароматазен инхибитор в продължение на пет години. За пациенти, лекувани 2-3 години с

Tamoxifen, се препоръчва продължаване на *Tamoxifen* за нови пет години, специално при случаи с позитивен нодален статус. Оптималната продължителност на адювантната ендокринна терапия е 5-7.5-10 години.

II.B. Терапия с бифосфонати

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

II.C. Биологична терапия при костна загуба

Пациенти с ранен карцином на гърда, провеждащи адювантна ендокринна терапия, се считат за постменопаузални и с повишен риск от костни фрактури, особено третирани с 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. през 6 месеца, както жени с постменопаузална остеопороза без карцином на гърда. Оценка на костната плътност се провежда с DEXA (dual X-ray абсорциометрия) преди започване на ендокринна терапия и се проследява в хода на лечението. При избор на лечение с *Denosumab* се вземат предвид както костната минерална плътност (стойности на T-score), така и рисковите фактори от страна на пациента. При определяне на индикациите за биологична терапия от медицински онколог лечението на подлежащата остеопороза се провежда от ендокринолог или ревматолог.

II.D. Адювантна химиотерапия

- При среден риск с негативен нодален статус:

- EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (6 курса).
- FEC₉₀
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (6 курса).
- Docetaxel + Cyclophosphamide*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (6 курса).

- CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Metothrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 28 дни (6 курса).

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

- EC-T
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (3-4 курса), последвани от:
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. през 3 седмици (3 или 4 курса) или 80mg/m² седмично (12 последователни

седмици), или *Docetaxel* – 100 mg/m² през 21 дни (3 или 4 курса).

(ii) ТЕС

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни (6 курса).

(iii) При противопоказания за прилагане на антрациклини се провеждат 6 курса монотерапия с *Docetaxel* – 100 mg/m² през 21 дни.

3. При пациенти със свръхекспресия на HER2 се провежда лечение с *Trastuzumab*. Не се прилага при тумори по-малки от 0.5 cm и негативен нодален статус, с високо положителни хормонални рецептори (висок отговор), с фракция на изтласкване на лява камера (LVEF) под 50% и със значима сърдечносъдова коморбидност. Прилагане на *Trastuzumab* заедно с ендокринна адювантна терапия без химиотерапия не е подкрепено с доказателства от клинични изпитвания. Лечението започва:

(i) след приключване на химиотерапия – *Trastuzumab* за една година с натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през 21 дни;

(ii) заедно с таксани – *Trastuzumab* с натоварваща доза 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg седмично до завършване на химиотерапията, след което се прилага през 21 дни за една година.

(iii) *Trastuzumab* – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни;

(iv) *Pertuzumab*** + *Trastuzumab*

Pertuzumab – 840 mg I.V. натоварваща доза, последван от 420 mg I.V., ден 1
Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1, или *trastuzumab* за подкожно приложение фиксирана доза от 600 mg, в комбинация с химиотерапия
 Повторение през 21 дни, една година.

(v) *Carboplatin* + *Docetaxel* + *Trastuzumab*

Carboplatin AUC46 I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1

Повторение през 21 дни, под протекия с G-CSF.

4. При болни без ефект от неоадювантна химиотерапия с антрациклини:
Docetaxel – 100 mg/m² през 21 дни (6 курса).

5. При болни с тройнонегативен карцином липсва стандартен режим на лечение. Желателно е използване на схеми, съдържащи платинови координационни комплекси, както и препоръчаните от последния St. Gallen консенсус.

III. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

Изборът се основава на оценка на група от фактори (Табл. 3).

При хормон-рецептор позитивни тумори, липса на висцерални метастази, непосредствено застрашаващи живота, постменопаузални болни, пременопаузални болни само с костни метастази и преживяемост без прогресия над 6 месеци след операция лечението започва с ендокринна терапия, самостоятелна или комбинирана с таргетен агент.

III.A. I линия ендокринна терапия

1. *Tamoxifen* – 20 mg P.O. дневно – при пре- и постменопаузални болни, не провеждали адювантна хормонотерапия с *Tamoxifen*; при приемали *Tamoxifen*, ако рецидивът е след преживяемост без болест над 12 месеца, лечението може да продължи с *Tamoxifen*.

2. Ароматазен инхибитор (нестероиден или стероиден) – при постменопаузални болни с рецидив на болестта след адювантна ендокринна терапия или при противопоказания за *Tamoxifen*.

3. *Fulvestrant* – 500 mg I.M. през 28 дни – при постменопаузални болни без предшестваща ендокринна терапия или с рецидивна болестта след адювантна ендокринна терапия с антиестроген (селективен естроген-рецепторен модулатор или ароматазен инхибитор).

4. *Palbociclib* (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + *Fulvestrant* (500 mg I.M. през 28 дни) – при пре-** (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

5. Овариална аблация (LHRH-агонист или хирургична) плюс ендокринна терапия като при постменопаузални жени – при пременопаузални болни; при пременопаузални, не получаващи адювантен *Tamoxifen*, или при прекратяване

Таблица 3. Фактори за оценка на метастатичен карцином на гърда.

Фактори, свързани с болестта	Фактори, свързани с пациента
Преживяемост без прогресия (ПБП)	Предпочитания на пациента
Прецизно 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	Социалноикономически и психологични фактори
	Достъпно лечение в страната

на терапия с *Tamoxifen* за повече от 12 месеца се предпочитат монотерапия с *Tamoxifen*.

6. *Everolimus* (10 mg P.O. дневно) + *Exemestane* (25 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти след аглювантно лечение с нестероидни ароматазни инхибитори или *Tamoxifen*.
7. *Palbociclib* (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + *Letrozole* (2.5 mg P.O. дневно) – при пре/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.
8. *Ribociclib*** (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при постменопаузални пациенти без предшестваща ендокринна терапия.

III.B. II линия ендокринна терапия

1. След I линия с *Tamoxifen* се превключва на ароматазен инхибитор или *Fulvestrant*.
2. След I линия с нестероидни ароматазни инхибитори се превключва на *Exemestane* или *Tamoxifen*.
3. При постменопаузални пациенти след I линия с нестероидни ароматазни инхибитори или след I линия химиотерпия с последващ ароматазен инхибитор и прогресия се превключва на *Everolimus* (10 mg P.O. дневно) + *Exemestane* (25 mg P.O. дневно).
4. При пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти, прогресирани след предшестваща ендокринна терапия, се превключва на *Palbociclib* (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + *Fulvestrant* (500 mg I.M. през 28 дни).
5. След I линия с ароматазни инхибитори може да се използват гестагени (*Medroxyprogesterone Acetate*, *Megestrol acetate*).
6. При прогресия на болестта след II линия ендокринна терапия се прилагат андрогени или други от използваните лекарствени продукти, без да има стандарт от клинични изпитвания. При установяване на хормонална резистентност се обсъждат възможности за химиотерапия или участие в клинично изпитване. Едновременно прилагане на химио- и ендокринна терапия не се препоръчва. При коопозитивни пациенти (хормон-рецептор позитивни и HER2-свържъкспресия) към ендокринната терапията може да се добави анти-HER2 лечение:
 - (i) *Trastuzumab* (2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg) + *Anastrozole* (1 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти;
 - (ii) *Lapatinib* (1500 mg P.O. дневно) + *Letrozol* (2.5 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти.

III.C. I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали аглювантни антрациклини

1. EC
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
2. CEF₉₀
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.

3. CEF₁₂₀
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ген 1
Epirubicin – 120 mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.
4. *Liposomal Doxorubicin* + *Cyclophosphamide*
Liposomal Doxorubicin – 60-75 mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
5. ED
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
6. *Epirubicin* + *Paclitaxel*
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
7. *Docetaxel* + *Cyclophosphamide*
Docetaxel – 75mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.
8. NAV + FU + FA
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-5
Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 21 дни.
9. CMF
Cyclophosphamide – 100 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 28 дни (6 курса).
10. CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ген 1
Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни (6 курса).

III.D. I линия химиотерапия при пациенти, получавали аглювантни антрациклини

1. *Cisplatin* + *Docetaxel*
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
2. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-3
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 28 дни.
3. *Paclitaxel* + *Carboplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Carboplatin AUC4-6 I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
4. *Paclitaxel* + *Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ген 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни.
5. *Docetaxel* + *Cyclophosphamide*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ген 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ген 1
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.

6. *Paclitaxel + Gemcitabine*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 21 дни.
7. *Docetaxel + Capecitabine*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Capecitabine – 2000-2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 Повторение през 21 дни.
8. NAV + FU + FA + CDDP
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1-3 (5)
Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1-3 (5)
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-3 (5)
 Повторение през 28 дни.
9. *Vinorelbine + Capecitabine*
Vinorelbine – 20 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Capecitabine – 1600 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 Повторение през 21 дни.
10. *Paclitaxel + Bevacizumab*
Paclitaxel – 90 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg I.V. през 21 дни)
 Повторение през 28 дни.
11. *Vinblastin + Mitomycin C*
Vinblastin – 10 mg TOT I.V., ден 1 и 8
Mitomycin C – 8 mg/m², ден 1
 Повторение през 21 дни.
12. *Vincristine + Fluorouracil + FA*
Vincristine – 2 mg TOT I.V., ден 1
Fluorouracil – 450 mg/m² I.V. продължителна инфузия, дни 1-3
Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 28 дни.
13. Монотерапия
 - (i) *Docetaxel* – 100 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.
 - (ii) *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V. седмично.

III.E. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

1. *Capecitabine ± Bevacizumab*
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
± Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни (схемата не се прилага при вече лекувани с антрациклини и таксани през последните 12 месеца).
2. *Eribulin mesylate* – 1.23 mg/m² I.V., ден 1 и 8
 Повторение през 21 дни.
3. *Vinorelbine* – 30 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 (повторение през 4 седмици) или дни 1 и 8 (повторение през 21 дни).
4. *Vinorelbine + Gemcitabine*
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 15
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 15
 Повторение през 21 дни.
5. *Vinblastin + Mitomycin C*
Vinblastin – 10 mg TOT I.V., ден 1 и 8
Mitomycin C – 6-8 mg/m², ден 1
 Повторение през 21 дни.
6. *Vincristine + Ifosfamide/Mesna + Cisplatin*

- Vincristine* – 2 mg TOT I.V., ден 1
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 21 дни.
7. *Capecitabine + Ixabepilone***
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
*Ixabepilone*** – 40 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.

III.F. Метромомна химиотерапия

1. *Cyclophosphamide* – 50 mg обща доза P.O. дневно – самостоятелно или при избрани болни в комбинация с *Metothrexate* – 5 mg P.O., дни 1 и 2 от всяка седмица, до неприемлива токсичност или прогресия. Могат да се използват всички други режими, които не са прилагани при съответен пациент.
2. *Cyclophosphamide + Metothrexate*
Cyclophosphamide – 50 mg P.O. дневно
Metothrexate – 2.5 mg P.O. дневно, дни 1 и 4
 Повторение през 21 дни.
3. *Cyclophosphamide* – 2 x 50 mg P.O. дневно, дни 1-14, повторение през 21 дни.
4. *Capecitabine* – 2 x 828 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14, повторение през 21 дни.

III.G. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

Прилага се първа линия при HER2-положителни, метастазирани или локално рецидивирани пациенти, не получаващи предшествваща анти-HER2 терапия за метастазирала болест.

1. *Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 (6 курса)
Trastuzumab – 8 mg/kg, 6 mg/kg I.V., ден 1 (до прогресия) или *trastuzumab* за подкожно приложение фиксирана доза от 600 mg.
2. *Pertuzumab* – 840 mg (натоварваща доза), 420 mg (поддържаща доза до прогресия) I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.
3. *Paclitaxel + Trastuzumab*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg
 Повторение през 21 дни (6-8 курса).
4. *Docetaxel + Trastuzumab*
Docetaxel – 75 mg/kg I.V., ден 1
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg
 Повторение през 21 дни (6-8 курса).
5. *Vinorelbine + Trastuzumab*
Vinorelbine – 30 mg/m² I.V. дни 1, 8 и 15 или дни 1 и 8
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg
 Повторение през 21-28 дни.
6. *Capecitabine + Trastuzumab*
Capecitabine – 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg
 Повторение през 21 дни.

7. *Lapatinib* (1500 mg P.O. дневно) плюс ароматазен инхибитор – при постменопаузални жени с хормон-рецептор позитивна метастатична болест, некувани преди това с *Trastuzumab* или ароматазен инхибитор, противопоказани в момента за химиотерапия.
8. При прогресия в хода на лечение с *Trastuzumab*, включително с антрациклини и таксани:
- Trastuzumab emtansine* (T-DM1) – 3.6 mg/kg I.V.,
Повторение през 21 дни.
 - Lapatinib* + *Capecitabine*
Lapatinib – 1250 mg P.O. дневно, дни 1-21
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Повторение през 21 дни.
 - Lapatinib* + *Letrozole* (при постменопаузални пациенти)
Lapatinib – 1500 mg P.O. дневно
Letrozole – 2.5 mg P.O. дневно
Продължава до прогресия.
 - Trastuzumab* + *Lapatinib* (± ароматазен инхибитор)
Lapatinib – 1000 mg P.O. дневно
Trastuzumab – натоварваща доза 4 mg/kg I.V., последвана от 2 mg/kg седмично
Продължава до прогресия.
 - След прогресия от една или повече анти-HER-2 терапии се превключва на *Trastuzumab emtansine* (T-DM1) – 3.6 mg/kg I.V., повторение през 21 дни.
9. Когато не се прилага *Trastuzumab*, се използват всички режими за метастатична болест без CMF.

При метастатична HER2-позитивна болест *Trastuzumab* може да се прилага и в триседмичен цикъл. При прогресия на фона на *Trastuzumab* се променя само съпътстващата химиотерапия. При всички терапевтични режими, съдържащи *Trastuzumab*, той може да се прилага както I.V. (през 21 дни или седмично), така и S.C. във фиксирана доза от 600 mg през 21 дни.

III.Н. Химиотерапия при тройнонегативен карцином

При рецидив след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия като стандартно лечение се прилага таксан-базирана I линия химиотерапия. При прогресия след антрациклини и/или таксани се препоръчва:

- Eribulin mesylate* – 1.23 mg/m² I.V., ден 1 и 8, през 21 дни;
- Cisplatin* + *Gemcitabine*;
- Carboplatin* – AUC6 I.V., под протекция с G-CSF;
- Carboplatin* – AUC5 I.V. + *Docetaxel* – 100 mg/m² I.V., през 21 дни, под протекция с G-CSF.

Би могло да се обърне внимание на: винка алакалоиди, *Irinotecan*, *Mitomycin C*, *Ixabepilone***.

След адювантна терапия без антрациклини могат да се приложат всички режими, вкл. платина-базирани, тъй като липсва стандартни препоръки.

IV. Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)

Лечението започва с химиотерапия по режими, включени в т. III. При пълна клинична ремисия се провежда дефинитивно лечение, а при отделни случаи – оперативно лечение с последващо лечение. При хормон-рецептор-позитивни

тумори може да се прилага ендокринна терапия. При пременопаузални жени с хормон-рецептор позитивен статус се прилага овариална супресия (лекарствена или хирургична).

V. Карцином на гърда при мъже

Лечението е аналогично на карцином на гърда при жени. При ендокринна терапия с ароматазни инхибитори се добавя LHRH-агонист.

МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

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

- Cyclophosphamide* + *Epirubicin* + *Cisplatin*
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
- Etoposide* + *Ifosfamide* + *Cisplatin*
Etoposide – 75 mg/m² I.V., дни 1-4
Ifosfamide – 1200 mg/m² I.V., дни 1-4
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-4
Повторение през 21 дни.
- Etoposide* + *Cisplatin*
Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
- Carboplatin* + *Paclitaxel*
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 225 mg/m², ден 1, под протекция с G-CSF
Повторение през 21 дни.

КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ

A. Негребноклетъчен карцином

I. Неоадювантна химиотерапия (3-4 курса)

Обсъжда се при стадий IIIA (N2).

- Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15
Повторение през 28 дни.
- Carboplatin* + *Paclitaxel*
Carboplatin AUC4-6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

II. Адювантна химиотерапия (4 курса)

Обсъжда се при стадий IB (с тумор > 4 cm), II и IIIAN2

- Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (или 75 mg/m² I.V., ден 1)
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
- Cisplatin* + *Paclitaxel*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. ден 1
Повторение през 21 дни.

III. Първа линия таргетна терапия

Прилага се в стадий IIIB и IV при всички пациенти с документиран активиращи мутации, нелекувани преди това с EGFR- или ALK/ROS1-инхибитори.

1. Лечение с EGFR-тирозинкиназни инхибитори; назначава се при тумори с активиращи EGFR-мутации – екзон 19-делеция и/или екзон 21-мутация, идентифицирани от хистологична и цитологична биопсии или от кръвна/плазмена проба (течна биопсия, само при невъзможност за тъканна).
 - (i) *Afatinib* – 40 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (ii) *Osimertinib* – 80 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (iii) *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (iv) *Erlotinib* + *Bevacizumab*
Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, дни 1-21
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни, до прогресия.
 - (v) *Gefitinib* – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (vi) *Osimertinib* – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с T790M-мутация, със/без документиран активиращи EGFR-мутации).
2. Лечение с ALK инхибитори (при тумори с ALK пренареждане след валидиран ALK IHC или FISH-тест)
Alectinib 2 x 600 mg (2 x 4 caps 150 mg) P.O. дневно, до прогресия
3. Лечение с ALK и/или ROS1-инхибитор (при тумори с ALK- и ROS1-пренареждане след валидиран ALK/ROS1 IHC- или FISH-тест)
 - (i) *Crizotinib* – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (ii) *Alectinib* 2 x 600 mg (2 x 4 caps 150 mg) P.O. дневно, до прогресия
 - (iii) *Ceritinib*** – 750 mg P.O. дневно, до прогресия.
4. Лечение с BRAF- и MEK-инхибитори (при тумори с BRAF V600E-мутация)
*Dabrafenib*** + *Trametinib***
*Dabrafenib*** – 2 x 150 mg P.O. дневно
*Trametinib*** – 2 mg P.O. дневно
Продължава до прогресия.

IV. I линия имунотерапия

Прилага се при стадий IIIB и IV.

1. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V., ден 1 (при плоскоклетъчен и непlosкоклетъчен подтип с PD-L1-експресия $\geq 50\%$ от туморните клетки). *Повторение през 21 дни*

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

2. *Pembrolizumab* 200 mg с *Pemetrexed* 500 mg/m² и по преценка, *Cisplatin* 75 mg/m² или *Carboplatin* AUC 5 mg/ml/мин I.V. (при непlosкоклетъчен подтип при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации), на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от *Pembrolizumab* 200 mg и *Pemetrexed* 500 mg/m² I.V., на всеки 3 седмици

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

V. I линия химиотерапия (4-6 курса)

Прилага се при стадий IIIB и IV. Прилагането ѝ при неоперабилен стадий IIIA налага след терапевтичен отговор със снижение на стадия обсъждане на оперативно лечение.

1. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Gemcitabine* ± *Bevacizumab*
Cisplatin – 75-80 mg/m² I.V. (*Carboplatin* AUC5), ден 1
Gemcitabine – 1200-1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8
± *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 (добавя се при непlosкоклетъчен подтип и продължава като поддържаща терапия до прогресия)
Повторение през 21 дни.
2. *Carboplatin* + *Paclitaxel* ± *Bevacizumab*
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V., ден 1 (добавя се при непlosкоклетъчен подтип и продължава като поддържаща терапия до прогресия)
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.
3. *Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
4. *Cisplatin* (*Carboplatin*) + *Pemetrexed* (при непlosкоклетъчен подтип)
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. (*Carboplatin* AUC5), ден 1
Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
5. MIC
Mitomycin C – 6 mg/m² I.V., ден 1
Ifosfamide – 3000 mg/m² I.V. 3-часова инфузия, ден 1
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Mesna – 600 mg/m² I.V., ден 1, в часове 0, 4 и 8 от инфузцията на *Ifosfamide* (схемата може да се модифицира като *Mitomycin C* се замени с *Vincristine* – 2 mg TOT I.V., ден 1, или *Vinblastine* – 10 mg TOT I.V., ден 1)
Повторение през 21 дни.
6. *Paclitaxel* + *Gemcitabine*
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
7. *Paclitaxel* + *Vinorelbine*
Paclitaxel – 80 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Vinorelbine – 22.5 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
8. *Necitumumab*** + *Gemcitabine* + *Cisplatin* (при плоскоклетъчен подтип в стадий IV)
*Necitumumab*** – 800 mg I.V., ден 1, 8
Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V. ден 1, 8
Cisplatin – 75 mg/m² I.V. ден 1
Повторение през 21 дни.

При възрастни пациенти и при болни с PS 2 (по ECOG) се провежда монокимиотерапия.

1. *Vinorelbine* – 25-30 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
2. *Gemcitabine* – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
3. *Paclitaxel* – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

VI. Поддържаща системна терапия

Ефективността на поддържащата терапия не е категорично доказана и не е стандарт. Обсъжда се при отчитане на липса на прогресия след най-малко 4 курса от I линия и се продължава до прогресия.

1. Превключване към *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно (при тумори с активиращи EGFR-мутации).
2. Продължаване или превключване към *Pemetrexed* – 500 mg/m² I.V., ден 1, през 21 дни (при непlosкоклетъчен подтип).
3. Започване на незабавен *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ден 1, през 21 дни.
4. Продължаване на *Bevacizumab* (Виж т. V1, 2).
5. Продължаване на *Bevacizumab* с добавяне на *Erlotinib*^{***} – 150 mg P.O. дневно (при селектирани болни).

VII. Съчетано химиолъчелечение

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

1. Монотерапия с *Cisplatin*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1, 8, 29 и 36
2. *Cisplatin* + *Etoposide*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1, 8, 29 и 36
Etoposide – 50 mg/m² I.V., дни 1-5 и 29-33.
3. *Cisplatin* + *Vinblastine* (или *Vincristine*)
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., дни 1 и 29
Vinblastine – 5 mg/m² I.V. седмично, 5 поредни седмици или *Vincristine* 2 mg TOT I.V. седмично, 5 поредни седмици.
4. *Cisplatin* + *Vinorelbine*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Vinorelbine – 15 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
5. *Paclitaxel* + *Carboplatin*
Paclitaxel – 40 mg/m² I.V., ден 1
Carboplatin – AUC2 I.V., ден 1
Повторение през 7 дни (6 седмици).
6. Консолидираща терапия с *Paclitaxel* + *Carboplatin* (2 курса)
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ден 1
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1
Повторение през 21 дни, под протекция с G-CSF.

VIII. Консолидираща имунотерапия

Прилага се при стадий III неоперабилни пациенти, чието заболяване не е прогресирало след лъчехимиотерапия на база на платина.

1. Консолидираща монотерапия с *durvalumab*
Durvalumab – 10 mg/kg I.V. ден 1 (при пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ от туморните клетки).
Повторение през 14 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност с максимална продължителност до 12 месеца.

IX. II линия системна терапия

1. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V., ден 1 (при плоскоклетъчен и непlosкоклетъчен подтип с PD-L1-експресия $\geq 1\%$ от туморните клетки).
Повторение през 21 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.
2. *Docetaxel* + *Ramucirumab* (при плоскоклетъчен и непlosкоклетъчен подтип)
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Ramucirumab – 10 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
3. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
4. *Pemetrexed* (при непlosкоклетъчен подтип) – 500 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
5. *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно, до прогресия (при EGFR WT тумори, нетретирани с тирозин-киназни инхибитори).
6. *Afatinib* – 40 mg P.O. дневно, до прогресия (при плоскоклетъчен подтип, прогресирал след платина-базирана химиотерапия).
7. *Gefitinib* – 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при EGFR-мутирани тумори, нетретирани с тирозин-киназни инхибитори).
8. При прогресия на EGFR-мутирани тумори, третирани на I линия с тирозин-киназни инхибитори, се прилага II линия с платина-базирана химиотерапия.
9. *Crizotinib* – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK/ROS1-пренареждане, прогресирали след предшестваща платина-базирана терапия).
10. *Ceritinib*^{**} – 750 mg дневно P.O. (при тумори с ALK/ROS1-пренареждане, прогресирали след *Crizotinib*)
11. *Alectinib*^{**} – 2 x 600 mg (2 x 4 caps. 150 mg) P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK пренареждане, прогресирали след *Crizotinib*).
12. *Osimertinib* – 80 mg P.O. дневно (при тумори с вторична T790M-мутация).
13. DocN (при непlosкоклетъчен подтип)
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. 1 ден
Nintedanib^{**} – 2 x 200 mg P.O. дни 2-21 (продължава като поддържаща терапия до прогресия)
Повторение през 21 дни.
14. *Nivolumab*^{**} – 3 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 14 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.
15. *Atezolizumab*^{**} – 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

X. III линия системна терапия според предшестващо лечение

1. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
2. *Erlotinib* – 150 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестваща химиотерапия).
3. *Gefitinib* – 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с активиращи EGFR-мутации).
4. *Osimertinib* – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори

с вторична T790M мутация).

В. Дребноклетъчен карцином

I. I линия химиотерапия (4 курса; при отговор – до 6 курса)

I.A. Ограничен стадий (LD)

Провежда се химиотерапия и ранно (след курс 1-3) торакално лъчелечение.

1. *Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC5-6) I.V., ден 1
Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.
2. *Cisplatin + Etoposide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1-3
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.

I.B. Разпространен стадий (ED)

1. *Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² (*Carboplatin* AUC6) I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.
2. IP
Irinotecan – 65-80 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 30-40 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
3. CEV
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

II. II линия химиотерапия

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

1. CEV (ако I линия е EP)
Cyclophosphamide – 1000 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
2. *Ifosfamide/Mesna + Vincristine*
Ifosfamide – 3000 mg/m² в 24-часова инфузия, ден 1
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Vincristine – 1.4 mg/m² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

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

1. Монотерапия с *Topotecan* – 1.5 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 21 дни.
2. Монотерапия с *Topotecan* – 2.3 mg/m² P.O., дни 1-5
Повторение през 21 дни.
3. Монотерапия с *Atrubicin*** – 40 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.

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

Прилага се режим от I линия.

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

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

1. *Cisplatin + Pemetrexed ± Bevacizumab****
Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
± *Bevacizumab**** – 15 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
2. *Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin*
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
3. Камо монотерапия могат да бъдат прилагани платинови аналози, *Doxorubicin* и някои антимиетаболити (*Methotrexate*, *Pemetrexed****).
4. Камо II линия могат да бъдат прилагани *Vinorelbine* или *Gemcitabine*.

КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

I. Неогювантано химиолъчелечение

Прилага се при селектирани болни с контрол на хемопоезата, вкл. и под подкрепа с G-CSF. Показано е при хистология за аденокарцином на дистален хранопровод или на гастро-езофагеална връзка (T1N1 или T2-4N0-1) и се съчетава с лъчелечение 45 Gy. Необходимо условие е добро общо състояние (PS).

Cisplatin + Fluorouracil

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

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

Fluorouracil – 1000-2000 mg/m² I.V. в 24-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36.

II. Неогювантна химиотерапия (4 курса)

Прилага се при стадий cT1N1, cT2N1, cT3N0/N1 или cT4N0/N1.

Cisplatin + Fluorouracil

Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V. в 24-часова инфузия, дни 1-4

Повторение през 21 дни.

III. Агювантна химиотерапия

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

1. *Cisplatin + Paclitaxel*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (3 курса).
2. *Carboplatin + Paclitaxel*
Carboplatin AUC4, ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (4 курса).
3. *Cisplatin + Irinotecan*

Cisplatin – 30 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Irinotecan – 85 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 21 дни (3 курса).

IV. Химиотерапия при метастатична болест

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

1. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V. с инфузионен режим, дни 1-4
 Повторение през 28 дни.
2. *Cisplatin* + *Irinotecan*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 28 дни.
3. *Irinotecan* + *Fluorouracil*
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1
Leucovorin – 125 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
 Повторение през 14 дни.

V. II линия химиотерапия

1. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V. ден 1, повторение през 21 дни (до 6 курса). Прилага се при хистология за аденокарцином и прогресия след ≥ 6 месеца след химиотерапия с платина/флуоропиримидинови режими.
2. *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V. дни 1, 8 и 15, повторение през 28 дни (до 6 курса).

КАРЦИНОМ НА СТОМАХ

I. Периоперативна химиотерапия

Прилага се при с/рТ2 N+ и с/рТ3-4 Nвсяко. Включва неоагловантана химиотерапия (3-4 курса), последвана от хирургично лечение и *Cisplatin*-базирана адювантна химиотерапия (3-4 курса).

1. ECF
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 200 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5
 Повторение през 21 дни (3 курса).
2. DCF
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5
 Повторение през 21 дни (4 курса).
3. XelOx
*Capecitabine**** – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14
Oxaliplatin – 100-130 mg/m² I.V. болус, ден 1
 Повторение през 21 дни.

II. Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест

При метастатична болест химиотерапия се прилага при болни в добро общо състояние (PS). При аденокарцином на стомах и гастроэзофагиална връзка е препоръчително изследване за HER2-експресия (чрез *in situ* сребърна хибризация, SISH).

1. ECF
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 28 дни.

2. ELF
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Leucovorin – 30 mg/m² I.V., дни 1-3
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 28 дни.
3. *Etoposide* + *Epirubicin* + *Fluorouracil*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 21 дни.
4. *Capecitabine* + *Cisplatin*
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.
 Бележка: Ако към режима се прибави *Epirubicin*, препоръчвана доза на *Capecitabine* е 1250 mg/m² P.O. дневно.
5. *Oxaliplatin* + *Epirubicin* + *Fluorouracil*
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 28 дни.
6. EOX
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Capecitabine – 1250 mg/m² P.O. дневно, дни 1-21 (при селектирани болни дни 1-14)
 Повторение през 21 дни.
7. ECX
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Capecitabine – 1250 mg/m² P.O. дневно, дни 1-21
 Повторение през 21 дни.
8. EOF
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 21 дни.
9. DCF
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 21 дни.
10. *Tegafur/gimeracil/oteracil* + *Cisplatin*
Cisplatin – 75 mg/m², ден 1
Tegafur/gimeracil/oteracil – 2 x 25 mg/m² P.O. дневно (или средно 80 mg дневно), дни 1-21
 Повторение през 21 дни (общо до 6 курса).
11. FCT (при свръхекспресия на HER2)
Fluorouracil – 800 mg/m² I.V., дни 1-5 или
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Trastuzumab – 8 mg/kg (първи цикъл), след това – 6 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни (до прогресия или неприемлива токсичност).

III. II и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином)

1. *Ramucirumab + Paclitaxel*
Ramucirumab – 8 mg/kg I.V., дни 1, 15
Paclitaxel – 80 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
2. *Irinotecan + Cisplatin*
Irinotecan – 65 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Cisplatin – 30 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
3. FOLFIRI
Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
Повторение през 14 дни.
4. *Docetaxel* – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (до 6 курса).
При прогресия след 6 и повече месеца след химиотерапия с платина/флуоропиримидинови режими.
5. *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
6. *Irinotecan* – 150 mg/m² I.V., дни 1 и 15
Повторение през 28 дни.
7. *Ramucirumab* – 8 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 14 дни, до прогресия.
След прогресия на платина + флуоропиримидини и при пациенти, при които комбинация с *Paclitaxel* не е подходяща.
8. *Paclitaxel + Cisplatin*
Paclitaxel – 100 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 30 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
9. *Mitomycin C + Fluorouracil*
Mitomycin C – 8-10 mg/m² I.V., ден 1, през курс
Fluorouracil – 800 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

I. Неоадювантна химиотерапия

Прилага се при селектирани пациенти с гранично резектабилен стадий с цел снижение на стадия и възможност за R0-резекция.

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

Повторение през 28 дни (4-6 курса).

II. Адювантна химиотерапия

Прилага се следоперативно при пациенти в стадий pI и pIIA, които не са провеждали неоадювантна терапия.

1. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни (6 курса).
2. *Gemcitabine + Capecitabine*^{***}
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Capecitabine^{***} – 1660 mg/m² P.O. дневно, дни 1-21
Повторение през 28 дни (6 курса).

III. Терапия при нерезектабилна и метастатична болест

III.A. Химиотерапия при стадий IIB и III

1. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 курса), последван от 7-дневна почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15 (повторение през 28 дни).
2. Mayo Clinic (6-8 курса)
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.

III.B. Съчетано химиолъчелечение при стадий IIB и III

1. *Gemcitabine* – 400 mg/m² I.V. седмично (7 седмици).
2. *Cisplatin + Fluorouracil*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5, 1-8а и 5-та седмица
Fluorouracil – 300 mg/m² I.V., дни 1-5, 6 седмици.

III.C. Химиотерапия при метастатична болест (стадий IV)

1. FOLFIRINOX
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V., ден 1
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V., ден 1
5-Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
5-Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия Загължителна протекция с G-CSF
Повторение през 14 дни (6 месеца).
2. *Gemcitabine + Erlotinib*
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 курса), последван от една седмица почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Erlotinib – 100 mg P.O. дневно, дни 1-28 (продължава до прогресия)
Повторение през 28 дни.
3. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V. седмично (7 курса), последван от една седмица почивка; след това – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
4. GEMOX ± *Erlotinib*
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V., ден 2
± *Erlotinib* – 100 mg P.O. дневно, дни 1-21 (продължава до прогресия)
Повторение през 21 дни.
5. FOLFIRI
Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
Повторение през 14 дни.
6. Mayo Clinic (6-8 курса) (виж т. III.A.).
7. *Nab-Paclitaxel*^{***} + *Gemcitabine*
(препоръчва се при висока SPARC-експресия, корелираща с резистентност към *Gemcitabine*)
Nab-paclitaxel^{***} – 125 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
8. *Gemcitabine + Capecitabine*
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Capecitabine – 1500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
Повторение през 28 дни (6 курса).

III.D. II линия химиотерапия

1. *Fluorouracil + Oxaliplatin*

Oxaliplatin – 50 mg/m² I.V., ген 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. болус, ген 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. едночасова инфузия, ген 1
 Повторение през 7 дни (12 курса).

2. *Liposomal Irinotecan*** + *Fluorouracil*
*Liposomal Irinotecan*** – 70 mg/m² I.V., ген 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. болус, ген 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. в 46-часова инфузия, ген 1
 Повторение през 21 дни.

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

I. Начална системна терапия

Прилага се при неоперабилна или метастатична болест в стадий С по BCLC-класификация или клас А и В по *Child-Pugh*. Приложението на конвенционална химиотерапия е ограничено поради висока резистентност, нарушена чернодробна функция и придружаващи хронични чернодробни болести (хепатит и/или цироза).

1. *Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия.
2. *Epirubicin* – 75 mg/m² I.V., ген 1
 Повторение през 21 дни.
3. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Epirubicin*
Cisplatin – 80 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Epirubicin – 40 mg/m² I.V., дни 2 и 3
 Повторение през 21 дни.
4. *Cisplatin* + *Fluorouracil* + *Vincristine*
Cisplatin – 90 mg/m² I.V., ген 1
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. болус, ген 2
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ген 2
 Повторение през 21 дни.
5. След неоадювантна терапия, довела до операбилност на първичния тумор, следоперативно се прилагат още 4 курса химиотерапия по същия режим. Интраартериална химиотерапия не се препоръчва.

II. Трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ)

Прилага се при нерезектабилна (мултинодуларна) болест в стадий В по BCLC-класификация. Извършва се най-често с антрациклини, *Mitomycin C* или радиофармацевтик.

III. II линия системна терапия

1. FOLFOX4
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 Повторение през 14 дни.
2. *Regorafenib*** – 160 mg P.O. дневно, дни 1-21
 Повторение през 28 дни.

БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ

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

I. Адювантна химиотерапия

Прилага се след лечебна хирургия с R0- или R1-резекция.

BILCAP

*Capecitabine**** – 1250 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14, през 21 дни, 8 курса.

II. I линия химиотерапия

1. GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 21 дни.
2. GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. ген 2
 Повторение през 21 дни.
3. Монотерапия с *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15.
4. Флуоропиримидини и *Leucovorin* ± винка алкалоиди

III. II линия химиотерапия

mFOLFOX6 (прилага се при селектирани пациенти с добър PS)

Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
5-Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, 10-15 min., ген 1, 2
5-Fluorouracil – 1200 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ген 1, 2
 Повторение през 21 дни.

КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК

I. Бъбречноклетъчен карцином

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

I.A. I линия

1. *Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (при нисък и среден риск по MSKCC).
2. *Sunitinib* – 50 mg P.O. дневно, 28 дни и 14 дни почивка (или 14 дни терапия и 7 дни почивка според поносимостта), до прогресия (при нисък и среден риск по MSKCC).
3. *Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия; избира се при възраст над 65 години, коморбидност (сърдечни болести и щитовидна патология), мозъчни метастази, захарен диабет и хистологичен подтип, различен от светлоклетъчен.
4. *Temsirolimus* – 25 mg I.V. седмично, до прогресия (при висок риск по MSKCC).
5. *Interferon-alpha* – 3 x 3 mUI до 3 x 9 mUI S.C. седмично.
6. *Interferon-alpha* + *Bevacizumab* (при нисък и среден риск по MSKCC)
Interferon-alpha – 3 x 3 mUI до 3 x 9 mUI S.C. седмично
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. на 14 дни.
7. *Epirubicin* + *Gemcitabine* (при несветлоклетъчна хистология със саркоматоидна съставка или произход от уротела на легенчето)

Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ген 1
Gemcitabine – 1500 mg/m² I.V., ген 1
 Повторение през 14 дни (до прогресия) (пог протекция с G-CSF).

- Metroxprogesterone Acetate* – 500 mg P.O. през ген. При пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.
- Megestrol acetate* – 160 mg P.O. през ген. При пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.

I.B. II линия

- Axitinib* – 10 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с тирозин-киназни инхибитори или цитокини). При добра поносимост дозата може да се увеличи до 20 mg P.O. дневно.
- Sunitinib* – 50 mg P.O. дневно, 28 дни и 14 дни почивка, до прогресия (след предшестващо лечение с цитокини).
- Sorafenib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с цитокини или тирозин-киназни инхибитори).
- Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с цитокини).
- Everolimus* – 10 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с тирозин-киназни инхибитори).
- Nivolumab*** – 3 mg/kg I.V., през 14 дни, до прогресия.

При прогресия на втора линия при болни в добро общо състояние (PS) могат да се имат предвид лекарствата от първа линия.

II. Преходноклетъчен карцином

Прилагат се цитостатични режими като при карцином на пикочен мехур.

КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

I. Неоадювантно химиолъчелечение при карцином на право черво

Прилага се при локално авансирал карцином (сT3-4 или cN1-2) и се съчетава с лъчелечение.

- Capecitabine* – 1600 mg/m² P.O. дневно, дни 1-33 (в дните с лъчелечение).
- Fluorouracil* – 350 mg/m² I.V., дни 1-2, 29-31.
- Mitomycin C* – 8-10 mg/m² I.V., в дните на лъчелечение (средство на избор при анален карцином) ± *Fluorouracil*.

II. Адювантна химиотерапия при карцином на дебело и право черво

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

По правило адювантна химиотерапия продължава 6 месеца (при pT4 и/или pN2), но при нисък риск (pT1-3 pN1) може да се съкрати до 3 месеца.

- Mayo Clinic (3-6 курса)
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V. болус, дни 1-5
 Повторение през 28 дни.
- De Gramont (6-12 вливания, 3-6 курса)
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 Повторение през 14 дни.
- FOLFOX4 (6-12 вливания, 3-6 курса)
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 Повторение през 14 дни.
- XELOX
Capecitabine – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14
Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V. болус
 Повторение през 21 дни.
- Capecitabine* – 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 Повторение през 21 дни (4-8 курса).

III. Вторична превенция при стадий I-III

Aspirin – 200 mg P.O. дневно.

IV. I линия химиотерапия (при метастатична болест)

Лечението изисква предварителен генетичен анализ за определяне на RAS (KRAS и NRAS) статус в опитна лаборатория чрез валидирана методика за откриване на KRAS (екзони 2, 3 и 4) и NRAS (екзони 2, 3 и 4) мутации.

- De Gramont (виж т. II)
- Mayo Clinic (виж т. II)
- FOLFOX + *Panitumumab* (при тумори с RAS WT)
 FOLFOX4, 6 (виж т. II)
Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ген 1
 Повторение през 14 дни.
- FOLFOX4 ± *Bevacizumab*
 FOLFOX4 (виж т. II)
 ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., ген 1
 Повторение през 14 дни.
 Приложение на *Bevacizumab* се препоръчва и след първа прогресия на комбинацията му с химиотерапевтичен режим от I линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от II линия; препоръчва се лечението с *Bevacizumab* да продължи до прогресия.
- FOLFOX4 + *Cetuximab* (при тумори с RAS WT)
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
 Повторение през 2 седмици
 + *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично, или 500 mg/m² I.V. ген 1
 Повторение през 14 дни.
- FOLFOX6
Oxaliplatin – 100 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ген 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ген 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия

Повторение през 14 дни.

7. FOLFOX7

Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
 Повторение през 14-21 дни..

8. FOLFIRI + *Cetuximab* (при тумори с RAS WT; режим на избор при тумори с първична левостранна дебелочревна локализация)

FOLFIRI (виж т. 9)
 + *Cetuximab* – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично, или 500 mg/m² I.V. ден 1
 Повторение през 14 дни.

9. FOLFIRI + *Panitumumab* (при тумори с RAS WT)

Irinotecan – 180 mg/m² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия
 + *Panitumumab* – 6 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.

10. FOLFIRI ± *Bevacizumab*

FOLFIRI (виж т. 9)
 ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.
 Приложение на *Bevacizumab* се препоръчва и след първа прогресия на комбинацията му с химиотерапевтичен режим от I линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от II линия; препоръчва се лечението с *Bevacizumab* да продължи до прогресия.

11. FOLFOXIRI ± *Bevacizumab*

Irinotecan – 165 mg/m² I.V. ден 1
Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. ден 1
Leucovorin – 400 mg/m² I.V. ден 1
5-Fluorouracil – 1600 mg/m² 24-часова I.V. инфузия, ден 1, 2
 ± *Bevacizumab* – 5 mg/kg I.V., при протекция с G-CSF.
 Повторение през 14 дни, 6 месеца.

12. IFL ± *Bevacizumab*

Irinotecan – 125 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
Leucovorin – 20 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22
Bevacizumab – 5 mg/kg I.V., дни 1 и 15
 Повторение през 42 дни.
 Приложение на *Bevacizumab* се препоръчва и след първа прогресия на комбинацията му с химиотерапевтичен режим от I линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от II линия; препоръчва се лечението с *Bevacizumab* да продължи до прогресия.

13. CapeOX ± *Bevacizumab*

Oxaliplatin – 130 mg/m² I.V., ден 1
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 + *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.

14. CapIRI ± *Bevacizumab*

Irinotecan – 200-250 mg/m² I.V., ден 1 (80 mg/m² I.V., дни 1 и 8)
Capecitabine – 1500-2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14
 + *Bevacizumab* – 7.5 mg/kg I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

Бележка: При добавяне на *Bevacizumab* към режима дозата на *Irinotecan* е 200 mg/m², а на *Capecitabine* – 1600 mg/m².

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

Повторение през 21 дни

16. *Cetuximab*- и *Irinotecan*-базиран режим.

17. *Mitomycin C* + *Fluorouracil*

Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 1 (през 42 дни)
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5 (през 3 седмици).

V. Поддържаща терапия

Назначава се при метастатичен колоректален карцином без прогресия след I линия.

1. *Capecitabine* + *Bevacizumab*

Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V. ден 1
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. ден 1-14
 Повторение през 21 дни, до прогресия.

2. *Cetuximab* (при тумори с RAS WT) – 250 mg/m² I.V. седмично или 500 mg/m² I.V. през 14 дни до прогресия.

VI. II линия химиотерапия

1. След FOLFOX се превключва на FOLFIRI ± *Bevacizumab* или CapIRI ± *Bevacizumab*.

2. След FOLFIRI се превключва на FOLFOX ± *Bevacizumab* или CapeOX ± *Bevacizumab*.

3. *Irinotecan* + *Cetuximab* (при тумори с RAS WT, прогресирали в хода на *Irinotecan*-базиран режим или до 3 месеца след него)
Irinotecan – 180 mg/m² I.V., ден 1
Cetuximab – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично, или 500 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.

4. FOLFIRI + *Panitumumab* (при тумори с RAS WT)

FOLFIRI (виж т. IV.9)
Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.

5. FOLFIRI + *Aflibercept* (след *Oxaliplatin*-базирана I линия)

FOLFIRI (виж т. IV.9)
Aflibercept – 4 mg/kg I.V.
 Повторение през 14 дни.

6. FOLFIRI + *Ramucirumab* (след I линия с *Bevacizumab*,

Oxaliplatin или флуоропиримидин)
 FOLFIRI (виж т. IV.9)
Ramucirumab – 8 mg/kg I.V. ден 1
 Повторение през 14 дни.

7. *Mitomycin C* + *Fluorouracil*

Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 1 (през 42 дни)
Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 21 дни.

8. *Cetuximab* (при тумори с RAS WT, след *Oxaliplatin*- или

Irinotecan-базирана I линия) – 250 mg/m² I.V. седмично или 500 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.

9. При синхронни и метакронни чернодробни метастази се провежда предоперативна химиотерапия с цел конверсия към резектабилност. Препоръчва се 4-месечно

приложение на FOLFOX4.

VII. III и поредна линия системна терапия

Прилага се при подбрани болни в добро общо състояние (PS) според предходно лечение (след флуоропиримидин, *Oxaliplatin*- или *Irinotecan*-съдържащи режими) и биологична характеристика на тумора.

1. *Panitumumab* (при тумори с RAS WT) – 6 mg/kg I.V., през 14 дни.
2. *Cetuximab* (при тумори с RAS WT) – 400 mg/m² I.V. ден 1, последвано от 250 mg/m² I.V. седмично или 500 mg/m² I.V. ден 1
Повторение през 14 дни.
3. *Regorafenib*** – 160 mg P.O. дневно, дни 1-21
Повторение през 28 дни.
4. *Trifludine/tipiracil** – 2 x 35 mg/m² (не повече от 80 mg на зоза) P.O. дневно, дни 1-5 и 8-12
Повторение през 28 дни.
5. Прилагат се монотерапии или различни комбинации с *Capecitabine*, *Mitomycin C*, *Fluorouracil/Leucovorin*, *Oxaliplatin*, *Irinotecan*.

КАРЦИНОМ НА АНУС

I. Лъчехимиолечение при локализиран карцином

Fluorouracil + Mitomycin C

Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V., продължителна инфузия, дни 1-4 и 29-32

Mitomycin C – 10 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 29.

II. Химиотерапия при метастатична болест

Cisplatin + Fluorouracil

Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V., дни 1-5

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., продължителна инфузия, ден 2

Повторение през 28 дни.

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

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

I. Химиотерапия при неметастатична болест

I.A. Карциноидни тумори

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

1. *Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide*
Cisplatin – 60 mg/m² (*Carboplatin* AUC4-5) I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.

I.B. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Химиотерапия се прилага след операция на адrenalен карцином с ниска степен на диференциация – G2 и G3 или при неоперабилен тумор, независимо от степента на диференциация.

1. *O-P-DDD (Mitotane, lysodren)* – 2 g P.O. дневно, увеличава се до 4-6 g P.O. дневно (минимум 3 месеца); при хормоноактивни тумори с прояви на симптоматика.

I.C. Феохромоцитом/параганглиом

Не се провежда химиотерапия.

I.D. Нискодиференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином

След хирургия или при неоперабилен тумор се прилага химиотерапия като за гребноклетъчен карцином на бял дроб, съчетана или не с лъчелечение.

Cisplatin + Etoposide

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

Etoposide – 120 mg/m² I.V., дни 1-3

Повторение през 21 дни.

I.E. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

Химиотерапия се прилага след непълна резекция на хипофизен тумор с АСТН-зависим синдром на *Cushing*.

1. *Ketoconazole* – 200-450 mg P.O. дневно до 1200 mg дневно.
2. *O-P-DDD (Mitotane, lysodren)* – 2 g P.O. дневно, увеличава се до 4-6 g P.O. дневно при мониториране на плазмените нива (минимум 3 месеца).

I.F. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2

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

II. Химиотерапия при метастатична болест

II.A. Карциноидни тумори

1. Назначава се *Octreotide*, независимо от наличие или отсъствие на карциноиден синдром (при тумори с произход от храносмилателен тракт и бял дроб):
Octreotide LAR – 30 mg I.M. (*повторение през 28 дни*).
2. Монотерапия с *Everolimus*** – 10 mg P.O. дневно (при карциноидни тумори с белогробен произход).
3. При наличие на висцерални метастази (черен дроб, мезентериални лимфни възли) допълнително се обсъждат 4-6 курса химиотерапия:
 - (i) *Dacarbazine* – 1000 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 3 седмици.
 - (ii) *Capecitabine****.
 - (iii) *Temozolomide****.

II.B. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

1. Монотерапия с *Octreotide LAR* – 30 mg I.M., през 28 дни (при чревни тумори).
2. Монотерапия с *Everolimus* – 10 mg P.O. дневно (при не-

Вроендокринни тумори с панкреасен или чревен произход).

3. *Octreotide LAR + Everolimus* (при невроендокринни панкреасни тумори).
Octreotide LAR – 30 mg I.M.
Everolimus – 10 mg P.O. дневно, дни 1-28
Повторение през 28 дни.
4. При прогресия на *Octreotide LAR* и наличие на висцерални метастази се обсъждат следните избори:
 - (i) *Sunitinib* – 37.5 mg P.O. дневно, без терапевтични паузи до прогресия.
 - (ii) *Everolimus* – 10 mg P.O. дневно, до прогресия.
 - (iii) *Octreotide LAR + Everolimus*
Octreotide LAR – 30 mg I.M.
Everolimus – 10 mg P.O. дневно, дни 1-28
Повторение през 28 дни.
 - (iv) *Everolimus* – 10 mg P.O. дневно.
5. При наличие на висцерални метастази допълнително се обсъждат 4-6 курса химиотерапия:
 - (i) *Cisplatin + Etoposide ± Epirubicin*
Etoposide – 130 mg/m² I.V., дни 1-3
Cisplatin – 45 mg/m² I.V., дни 2-3
± *Epirubicin* – 90 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
 - (ii) *Capecitabine****.
 - (iii) *Temozolomide****.

II.C. Втора линия при метастатични невроендокринни тумори

CAPTEM***

*Capecitabine**** – 1200 mg/m² (макс. 2 x 1000 mg/дневно) P.O., дни 1-14

*Temozolomide**** – 150-200 mg/m² P.O., дни 10-14

Повторение през 28 дни.

II.D. 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* AUC5-6) I.V., дни 2 и 9
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 5-7
Epirubicin – 30 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 28 дни.
2. *O-P-DDD (Mitotane, lysodren)* – 2 г P.O. дневно, увеличава се до 4-6 г P.O. дневно при мониториране на плазмените нива (минимум 3 месеца).
Повторение през 28 дни.

II.E. Феохромоцитом/параганглиом

Обсъждат се 4-6 курса химиотерапия.

Cyclophosphamide + Vincristine + Dacarbazine

Cyclophosphamide – 750 mg/m² I.V., ден 1

Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ден 1

Dacarbazine – 600 mg/m² I.V., дни 1 и 2

Повторение през 21 дни.

II.F. Нискогиференцирани тумори или гребноклетъчен (небелогробен) карцином

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

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

Обсъжда се химиотерапия според първичната локализация на съответния метастатичен тумор.

КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК, ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ

Химиотерапия се провежда като: (i) адювантна при радикално оперирани болни (вкл. със системна тазова и парааортална лимфаденектомия), (ii) неоадювантна – при локално авансирани иноперабилни болни и (iii) терапевтична – при метастатична болест.

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

I. Неоадювантна химиотерапия

Назначава се при FIGO стадий IIIc и IV.

1. *Carboplatin + Paclitaxel*
Carboplatin – AUC4-6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
2. *Carboplatin + Docetaxel* (при непоносимост към *Paclitaxel*)
Carboplatin – AUC4-6 I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

II. Адювантна химиотерапия

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

Монотерапия с *Carboplatin* AUC6 (*Cisplatin* – 100 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни (4-6 курса).

II.B. При стадий IC и IIA (6 курса)

В тази категория се включва и хистология на светлоклетъчен карцином.

1. Монотерапия с *Carboplatin* AUC6 I.V. (*Cisplatin* – 100 mg/m² I.V.)
Повторение през 3 седмици.
2. *Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel*
Carboplatin AUC4-6 I.V. (*Cisplatin* – 75 mg/m² I.V.), ден 1
Paclitaxel – 175 (135 mg/m²) mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
3. CP
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 21 дни.
Бележка: При болни с нарушена бъбречна функция и със сърдечносъдова болест *Cisplatin* се заменя с *Carboplatin*.

4. CarboC

Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.

III. I линия химиотерапия

Провежда се при първично авансирала болест (стагий IIB-IV) и/или след максимална/оптимална вторична циторедуктивна хирургия (минимум 6 курса).

1. *Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel*
Carboplatin AUC4-6 (*Cisplatin* – 75 mg/m²) I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² 3-часова инфузия, ден 1 (или сегмично приложение на *Paclitaxel* – 80 mg/m²)
 Повторение през 21 дни.
2. *Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab*
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 (лечението с *Bevacizumab* продължава 15 месеца)
 Повторение през 21 дни (6 курса).
3. Монотерапия при болни с противопоказания за таксани:
 - (i) *Cisplatin* – 100 mg/m² I.V. през 21 дни.
 - (ii) *Carboplatin* AUC6 I.V. през 21 дни.
 - (iii) *Cyclophosphamide* – 100-150 mg P.O. дневно, дни 1-25, през 28 дни.

IV. II линия химиотерапия

IV.A. При прогресия на болестта наг 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *Paclitaxel*

Прилага се същият режим.

IV.B. При прогресия на болестта наг 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *Paclitaxel*

1. *Cisplatin + Paclitaxel* (Виж м. II).
2. *Carboplatin + Gemcitabine*
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1
Gemcitabine – 800 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 21 дни.

IV.C. При прогресия на болестта наг 6 месеца след лечение с платина-базиран режим

1. *Carboplatin + Gemcitabine + Bevacizumab*
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни (до прогресия).
2. *Etoposide + Epirubicin*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.
3. *Ifosfamide + Paclitaxel*
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 28 дни.

4. *Etoposide + Ifosfamide/Mesna*

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 28 дни.

5. Монотерапия с *Olaparib caps* – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия. Назначава се при пълна или парциална ремисия на серозен платина-чувствителен овариален карцином с герминативни или соматични BRCA1/2-мутации.
6. Монотерапия с *Olaparib tabl.* – 2 x 300 mg P.O. дневно, до прогресия. Назначава се при пълна или парциална ремисия на епителен платина-чувствителен овариален карцином.
7. Монотерапия с *Niraparib*** – 300 mg P.O. дневно, до прогресия. Назначава се при пълна или парциална ремисия на серозен платина-чувствителен овариален карцином с герминативни или соматични BRCA1/2-мутации.

IV.D. При прогресия на болестта пог 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща *Paclitaxel*

Прилага се *Paclitaxel* – 175 mg/m² I.V. (повторение през 21 дни) или *Paclitaxel* – 80 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 и 22 през 28 дни + *Bevacizumab* – 10 mg/kg I.V. през 14 дни (до прогресия).

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

IV.E. При прогресия на болестта пог 6 месеца след химиотерапия, съдържаща *Paclitaxel*

1. *Torotescan* – 1-1.5 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 21 дни.
2. *Ifosfamide* – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5, и *Mesna* – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 28 дни.
3. *Etoposide* – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
 Повторение през 28 дни.
4. *Cyclophosphamide* – 100-150 mg P.O. дневно, дни 1-25
 Повторение през 28 дни.
5. *Vinorelbine* – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 21 дни.
6. *Gemcitabine* – 800-1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (15)
 Повторение през 28 дни.
7. *Torotescan + Bevacizumab*
Torotescan – 4 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V., дни 1 и 15
 Повторение през 28 дни (до прогресия).
8. *Carboplatin + Doxorubicin (PLD)***
Carboplatin AUC5 I.V., ден 1
*PLD*** – 30 mg/m², ден 1
 Повторение през 28 дни (6 цикъла).

КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

При високорисков ранен карцином (стагий I G3, стагий IIИИ и стодии IIII на серозен или светлоклетъчен карцином) добавянето на химиотерапия към следоперативното лъчелечение няма клинична полза.

I. Химиотерапия при метастатична болест

1. *Epirubicin + Cisplatin*
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни
2. *Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel*
Carboplatin AUC4-6 (*Cisplatin* – 60 mg/m²) I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни
3. *Ifosfamide/Mesna + Cisplatin*
Ifosfamide – 2000 mg/m² I.V., ден 1, 12-часова инфузия
Mesna – 800 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни (6 курса).
4. Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани.

II. Хормонотерапия

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

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

ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

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

I. Лечение при нисък риск

1. *Metothrexate* – 40 mg/m² I.M. седмично, до нормализиране на hCGT.
2. *Metothrexate + Leucovorin*
Metothrexate – 1 mg/kg I.M., дни 1, 3, 5 и 7
Leucovorin – 0.1 mg/kg I.V., дни 2, 4, 6, и 8
Повторение през 21 дни (до нормализиране на hCGT).

II. Лечение при висок риск

EMA-CO

Metothrexate – 100 mg/m² I.V. едночасова инфузия, ден 1
Metothrexate – 200 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ден 2
Leucovorin – 15 mg/m² I.V. през 6 часа (8 дози) от час 16 след започване на 24-часовата инфузия с *Metothrexate*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Dactinomycin – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 8
Vincristine – 1 mg/m² I.V., ден 8
Повторение през 28 дни (до нормализиране на hCGT).

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Неоаглювантна химиотерапия не е стандартно лечение. Може да се приложи при отделни болни по преценка. При локално авансирала болест следоперативното лъчелечение се провежда едновременно с *Cisplatin* като радиосенсибилизатор (40 mg/m² I.V. седмично, 4-6 седмици). При неоперабилни болни се провежда също съчетано химиолъчелечение.

При метастатична болест се прилага самостоятелна химиотерапия.

1. *Cisplatin (Carboplatin) + Paclitaxel + Bevacizumab*
Cisplatin – 50 mg/m² (*Carboplatin* AUC5) I.V., ден 1
Paclitaxel – 135-175 mg/m² I.V., ден 1
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни, до прогресия.
2. BOMP
Bleomycin – 15 mg I.V. в 96-часова инфузия
Vincristine – 1 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 2
Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., ден 4 (през 42 дни)
Повторение през 21 дни.
3. *Cisplatin + Ifosfamide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Ifosfamide – 2000 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Повторение през 21 дни.
4. *Cisplatin + Etoposide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., ден 1-3
Etoposide – 100 mg/m² I.V., ден 1-3
Повторение през 21 дни.
5. *Cisplatin + Gemcitabine*
Cisplatin – 30 mg/m² I.V., ден 1 и 8
Gemcitabine – 800 mg/m² I.V., ден 1 и 8
Повторение през 28 дни.
6. *Fluorouracil + Mitomycin C*
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
Mitomycin C – 8 mg/m² I.V., през 42 дни
Повторение през 21 дни.
7. *Cisplatin + Topotecan*
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Topotecan – 0.75 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.
8. *Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab*
Topotecan – 0.75 mg/m² I.V., ден 1-3
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни, до прогресия
9. *Bleomycin + Ifosfamide + Cisplatin*
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 1 и 8
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.

Самостоятелна активност при претретиранни болни има и монотерапия с: *Ifosfamide*, *Gemcitabine*, *Vinorelbine*, *Fluorouracil*.

Съчетано химиолъчелечение

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

1. *Cisplatin* – 40 mg/m² I.V., ден 1, на всяка седмица от лъчелечението (6 курса).
2. *Mitomycin C* – 4 mg/m² I.V., ден 1, 20

КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

I. Неинвазивен карцином

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

1. След трансуретрална резекция (TUR) при нисък, среден или висок риск задължително се провежда еднократна интравезикална one shot терапия с *Mitomycin C* – 40 mg (20 mg при нисък риск) или с *Epirubicin* – 50 mg.
2. При нисък риск след one shot терапията се прилага аглювантна интравезикална терапия с *Mitomycin C* – 20 mg или с *Epirubicin* – 50 mg, включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за *Epirubicin*) ежемесечни апликации.
3. При среден и висок риск след one shot терапията се прилага аглювантна интравезикална терапия с *Mitomycin C* – 40 mg или с *Epirubicin* – 50 mg, включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за *Epirubicin*) ежемесечни апликации.
4. При селектирани болни с висок риск (in situ high grade) се провежда интравезикална имунотерапия с BCG – 37.5 mg седмично (6 седмици), последвано от поддържащо приложение на 3 инстилации през седмица на 3-ти, 6-ти, 12-ти, 18-ти, 24-ти, 30-ти и 36-ти месец. Противопоказана е при позитивен кожен туберкулинов тест (≥ 10 mm).

II. А. Химиотерапия при инвазивен карцином

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

1. M-VEC
Methotrexate – 30 mg/m² I.M., дни 1, 15 и 22
Vinblastine – 3 mg/m² I.V., дни 1, 15 и 22
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 60 mg/m² I.V. ден 1
Повторение през 28 дни.
2. GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 28 дни.
3. MVC
Methotrexate – 30 mg/m² I.M., дни 1 и 8
Vinblastine – 4 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 28 дни.
4. *Epirubicin* + *Etoposide*
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., ден 1-3
Повторение през 21 дни.
5. *Paclitaxel* + *Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

6. *Gemcitabine* + *Paclitaxel*
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., ден 1, 8
Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
7. *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.
8. *Carboplatin* AUC6 I.V.
Повторение през 21 дни.

II. B. I линия имунотерапия

1. *Atezolizumab*** – 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни (при пациенти, неподходящи за терапия с цисплатин), до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

III. I линия системна терапия

1. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V., ден 1.
Повторение през 21 дни.
При пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен скор (combined positive score, CPS) ≥ 10

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

II линия системна терапия

1. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V., ден 1.
Повторение през 21 дни, до прогресия или неприемлива токсичност.
2. *Nivolumab*** – 3 mg/kg I.V., ден 1.
Повторение през 14 дни, до прогресия или неприемлива токсичност.
3. *Atezolizumab*** – 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

I. Лечение на локализиран карцином – T1-2

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

II. Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0

1. Неоаглювантна хормонотерапия. Липсва доказана ефективност. Включва кастрация (с LHRH-агонист или хирургична) \pm антиандроген в течение на 3-5 месеца преди дефинитивно лечение.
2. Аглювантна хормонотерапия. Провежда се след дефинитивно лъчелечение в продължение на 18 месеца.
3. Аглювантно лъчехормонотерапия. Провежда се след радикална простатектомия. Хормонотерапията (LHRH-агонист \pm антиандроген) стартира незабавно след хирургията и 3 месеца преди лъчелечението; продължава до 18 месеца.

4. Пациенти, провеждащи антиандрогенна терапия, по индивидуализирана преценка на медицински онколог могат да бъдат насочени към ендокринолог или ревматолог за лечение при загуба на костна маса с *Denosumab* – 60 mg S.C. през 6 месеца (120 mg годишно). Оценка на костната плътност (остеоденситометрия) се провежда преди започване на хормонотерапия и се проследява в хода на лечението. При назначаване на *Denosumab* се вземат предвид както стойностите за костна минерална плътност (T-score), така и рисковите фактори на пациента.

III. Лечение на хормоночувствителна метастатична болест

1. Назначава се андроген-потискаща терапия (ADT), включваща хирургична или медикаментозна кастрация с LHRH-агонист.
2. При прогресия се назначават антиандрогени за максимална андрогенна блокада, т.е. към LHRH-агониста се добавя антиандроген (нестероиден или стероиден) от първа генерация:
 - (i) *Bicalutamide* – 50 mg P.O. дневно.
 - (ii) *Flutamide* – 3 x 250 mg P.O. дневно.
 - (iii) *Ciprotterone* – 300 mg I.M. (през 10 дни) или от 2-6 x 50 mg P.O. дневно.
3. Максимална андрогенна блокада се препоръчва при висцерални метастази:
 - (i) хирургична кастрация + нестероиден антиандроген (*Bicalutamide* или *Flutamide*);
 - (ii) LHRH-агонист + нестероиден антиандроген (*Bicalutamide* или *Flutamide*).
4. *Abiraterone acetate*** (+ *Prednisolone*) + ADT. Назначава се при хормоночувствителна метастатична болест с висок риск – наличие на поне 2 от следните 3 рисков фактора: (i) оценка по Gleason ≥ 8 , (ii) наличие на ≥ 3 костни метастази, (iii) наличие на мерими висцерални метастази (без лимфни възли).
*Abiraterone acetate*** – 1000 mg P.O. дневно
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно
ADT (LHRH-агонист).
5. Химиохормонално лечение с *Docetaxel* + ADT. Назначава се при високообемна първично метастатична болест – наличие на висцерални метастази и/или ≥ 4 костни метастази.
Docetaxel – 75 mg/m² I.V. ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно ден 1-21
Повторение през 21 дни (6 курса).
Стартира в рамките на 4 месеца от началото на ADT.

IV. Лечение на кастрация-резистентен карцином

Критериите за кастрация-резистентен простатен карцином са следните: кастрационни серумни нива на тестостерон (под 1,7 pmol/L) и наличие на (i) три последователни покачвания на серумен PSA през една седмица, показващи в две от изследванията увеличение спрямо най-ниската стойност с 50% и PSA над 2 ng/mL, или (ii) установяване на ≥ 2 нови костни лезии или на мекотъканна лезия според критериите на RECIST 1.1

Лечението на кастрация-рефрактерен простатен карцином се провежда на фона на непрестанна андрогенна депривация

с LHRH-агонист.

IV.A. Лечение на нематастатичен кастрация-резистентен карцином

1. *Enzalutamide* – 160 mg P.O. дневно (до прогресия).
2. Изчаквателно наблюдение при PSA DT > 10 месеца
3. Максимална андрогенна блокада:
 - (i) хирургична кастрация + нестероиден антиандроген (*Bicalutamide* или *Flutamide*)
 - (ii) LHRH-агонист + нестероиден антиандроген (*Bicalutamide* или *Flutamide*)

IV.B. Лечение на метастатичен, кастрация-резистентен простатен карцином прегу *Docetaxel*

1. *Enzalutamide* – 160 mg P.O. дневно (до прогресия).
2. *Abiraterone acetate* + *Prednisolone*
Abiraterone acetate – 1000 mg P.O. дневно
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно (до прогресия).
3. Смяна на антиандрогена или лечение с:
 - (i) *Medroxyprogesterone Acetate* – 1000 mg P.O. дневно 30 дни, след това – 500 mg P.O. 3 пъти седмично;
 - (ii) *Prednisolone* – 20 mg P.O. дневно (при противопоказания за химиотерапия).

IV.C. I линия химиотерапия

1. *Docetaxel* + *Prednisolone*
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21
Повторение през 21 дни (8-10 курса).
(интермитентен *Docetaxel* с 4 курса и оценка през 3 месеца е нонинферирити спрямо непрекъснат *Docetaxel*).
2. *Mitoxantrone* + *Prednisolone*
Mitoxantrone – 12 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21
Повторение през 21 дни.
3. *Vinorelbine* + *Prednisolone*
Vinorelbine – 30 mg/m² I.V., ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-15
Повторение през 21 дни.
4. *Cisplatin* + *Etoposide* (при гребноклетъчна компонента)
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.
5. При постигане на време до прогресия над 3 месеца след *Docetaxel* може да се приложи отново *Docetaxel*.

IV.D. Лечение на *Docetaxel*-резистентен карцином

Прогресията се дефинира със следните критерии: (1) нарастване на PSA с 50% (поне > 4 ng/ml) над серумен надиг след непрекъснат *Docetaxel*; (2) радиологична прогресия, отчтена по RECIST; (3) симптомна прогресия.

1. *Cabazitaxel* + *Prednisolone*
Cabazitaxel – 20-25 mg/m² I.V. ден 1
Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O. ден 1-21
Повторение през 21 дни.
При постигане на време до прогресия над 3 месеца след *Cabazitaxel* може да се приложи отново *Cabazitaxel*.
2. *Enzalutamide* – 160 mg P.O. дневно (до прогресия).

3. *Abiraterone acetate + Prednisolone*
Abiraterone – 1000 mg P.O. дневно
Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно (до прогресия).

V. Кастрация-резистентен простатен карцином с метастатична костна болест

1. *Radium-223*** – 55 kBq/kg, през 28 дни (6 апликации).
2. Бифосфонати или *Denosumab*.

КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС

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

I. Семиномни тумори

I.A. Химиотерапия при стадий I

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

1. EP (2 курса)
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.
2. *Carboplatin* AUC7 I.V. еднократно.

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

I.B. Химиотерапия при стадий IIA, B и непроведено лъчелечение

ВЕР (3 курса)

Bleomycin – 30 mg TOT I.M., дни 2, 9 и 16
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5

Повторение през 28 дни (под протекция с G-CSF).

Бележка: *Bleomycin* може да не се прилага при болни над 40-годишна възраст или с нарушена белодробна функция поради по-висок риск от пневмонити. При тези пациенти е уместен режим EP (4 курса) (виж т. I.A.).

I.C. Химиотерапия при стадий IIC–IV

1. ВЕР (4 курса) (виж т. I.B.).
2. EP (4 курса) (виж т. I.A.).
3. *Etoposide + Cisplatin ± Bleomycin*
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 50 mg/m² I.V., дни 1-2
± *Bleomycin* – 30 mg TOT I.M., дни 1, 8 и 15 (само за стадий IIC, III)
Повторение през 28 дни.
4. TIP
Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. в 24-часова инфузия, ден 1
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 2-5
Mesna – 500 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *Ifosfamide*

Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-5
Повторение през 28 дни (при протекция от G-CSF).

I.D. При резидуален тумор след лъчелечение

1. При резидуален тумор под 3 cm се прилага активно наблюдение.
2. При резидуален тумор над 3 cm се прилага хирургично лечение, последвано от ВЕР (3 курса), ако хистологичното изследване показва наличие на злокачествен тумор.

I.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

1. PEI
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Etoposide – 75 mg/m² I.V., дни 1-5
Ifosfamide – 1200 mg/m² I.V. дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *Ifosfamide*
Повторение през 28 дни.
2. VeIP
Vinblastine – 6 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Ifosfamide – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.
3. TIP
Paclitaxel – 250 mg/m² I.V. в 24-часова инфузия, ден 1
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 2-5
Mesna – 500 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на *Ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-5
Повторение през 28 дни (под протекция с G-CSF).

II. Несеминомни тумори

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

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

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

II.B. При стадий I със съдова инвазия

Провежда се адювантна химиотерапия с режим ВЕР (виж т. I.B.) (2 курса).

II.C. При стадий IIA, B

Препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия с режим ВЕР (виж т. I.B.) (2 курса).

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

Провежда се химиотерапия според прогнозата на болестта.

1. При добра прогноза:
 - (i) BEP (3 курса) (Виж т. I.B.).
 - (ii) EP (3 курса) (Виж т. I.A.).
 - (iii) PVB
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Vinblastine – 6 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 2, 9 и 16
 Повторение през 28 дни (3 курса).
2. При средна или лоша прогноза:
 - (i) BEP (4 курса) (Виж т. I.B.).
 - (ii) EP (4 курса) (Виж т. I.B.).
 - (iii) PVB (4 курса) (Виж т. II.D.1.).

II.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

1. PEI (Виж т. I.E.).
2. VelP (Виж т. I.E.).
3. TIP (Виж т. I.E.).
4. GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Oxaliplatin – 150 mg/m² I.V., ден 2
 Повторение през 21 дни..

III. Екстрагонадни тераптокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при карцином на местис.

КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

Химиотерапия се прилага при локално авансирала или метастатична болест.

1. *Cisplatin* + *Paclitaxel* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² (*Docetaxel* – 75 mg/m²) I.V., ден 1
Fluorouracil – 750 mg/m² I.V. 96-часова венозна инфузия
 Повторение през 21 дни.
2. *Cyclophosphamide* + *Bleomycin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично
 Повторение през 28 дни.
3. *Cisplatin* + *Methotrexate* + *Bleomycin*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Methotrexate – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Bleomycin – 10 mg/m² I.V., дни 1 и 8
 Повторение през 28 дни.
4. *Cyclophosphamide* + *Cisplatin* + *Vincristine*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-4
Vincristine – 1 mg/m² I.V., дни 1 и 7
 Повторение през 28 дни.
5. *Cisplatin* + *Mitomycin C*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., ден 1-3
Mitomycin C – 4 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 28 дни, при строго мониториране на хемопоезата.

САРКОМ НА КАПОСИ

1. CYVADIC
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 70 mg/m² I.V., ден 1
Dacarbazine – 400 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 21 дни.
2. *Paclitaxel* – 135 mg/m² I.V., ден 1, повторение през 3 седмици или 100 mg/m² I.V., ден 1, повторение през 2 седмици.
3. *Interferon-alpha* – 3 mUI S.C. дневно, комбиниран с лъчелечение (10 дни).
4. *Interferon-alpha* – 3 x 3 mUI S.C. седмично (12 месеца).
5. *Doxorubicin (PLD)*** – 20 mg/m² I.V., ден 1, през 14-21 дни (при пациенти с AIDS и с нисък брой на CD4+ Т-лимфоцити).

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Системна терапия се прилага при неоперабилна или метастатична болест.

I. Монохимиотерапия

1. *Doxorubicin* – 75 mg/m² или *Epirubicin* – 90 mg/m² в 72-часова I.V. инфузия
 Повторение през 21 дни.
2. *Epirubicin* – 80-120 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.
3. *Paclitaxel* – 135-175 mg/m² I.V., ден 1
 Повторение през 21 дни.

II. Комбинирана химиотерапия

II.A. I линия

1. *Epirubicin* + *Ifosfamide*
Epirubicin – 60 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 28 дни.
2. *Vincristine* + *Cisplatin* + *Ifosfamide*
Vincristine – 2 mg обща доза I.V., ден 1
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
 Повторение през 28 дни.
3. *Gemcitabine* + *Docetaxel*
Gemcitabine – 675 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 8
 Повторение през 21 дни.
4. CYVADIC
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1
Vincristine – 1.4 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 70 mg/m² I.V., ден 1
Dacarbazine – 400 mg/m² I.V., дни 1-3
 Повторение през 21 дни.
5. *Olaratumab* + *Doxorubicin (Epirubicin)*
Olaratumab – 15 mg/kg I.V., дни 1 и 8

Doxorubicine – 75 mg/m² (*Epirubicin* – 90 mg/m²) I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

Провеждат се 8 курса, последвани от поддържащо приложение на *Olaratumab* до прогресия.

- Химиотерапевтичните режими могат да се прилагат в неоадювантен аспект при потенциално резектабилни тумори (стадий II, III).

II.B. II линия

- Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно (не се прилага при липосарком).
- Trabectedin** – 1.5 mg/m² I.V. 24-часова инфузия, ден 1 (при липосарком и лейомиосарком при прогресия след антрациклин-*Ifosfamide* съдържащи режими)
Повторение през 21 дни.
- Eribulin mesylate* – 1.4 mg/m² I.V., дни 1 и 8 (при липосарком с прогресия след антрациклин-съдържащи режими)
Повторение през 21 дни.
- Cisplatin* + *Actinomycin D***
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
*Actinomycin D*** – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2
Повторение през 28 дни.
- Cisplatin* + *Mitomycin C* ± *Cyclophosphamide*
Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-3
Mitomycin C – 10 mg TOT I.V., ден 1, през 42 дни
Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1 (в курсовете без *Mitomycin C*)
Повторение през 21 дни.

ОСТЕОСАРКОМИ

Лекарствено лечение се извършва само в центрове със съответни възможности.

I. Химиотерапия при сарком на Ewing

- Vincristine* + *Ifosfamide* + *Epirubicin* + *Etoposide*
Vincristine – 1.5 mg/m² (обща доза 2 mg) I.V. болус, ден 1
Ifosfamide – 3000 mg/m² I.V. 3-часова инфузия, дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Epirubicin – 30 mg/m² I.V. 4-часова инфузия, дни 1-3
Etoposide – 150 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-3
Повторение през 21 дни (с подкрепа от G-CSF).
- Ifosfamide* + *Carboplatine* + *Etoposide*
Ifosfamide – 1800 mg/m² I.V., дни 1-5
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Carboplatin – 400 mg/m² I.V., дни 1 и 2
Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 21 дни (под протекция с G-CSF).
- VEC/IE
Vincristine – 1.5 mg/m² (обща доза 2 mg) I.V. болус, ден 1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1 алтерниращо с: *Etoposide* – 100 mg/m² I.V., дни 1-3
Ifosfamide – 1500 mg/m² I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *Ifosfamide*
Повторение през 21 дни (под протекция с G-CSF).

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

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

I. Адювантна терапия

Прилага се при оперирани болни (R0- и R1-резекция) със среден и с висок риск: туморен диаметър > 10 cm, брой на митози > 10/50 HPF, туморен диаметър > 5 cm плюс брой на митози > 5/50 HPF, спонтанна или хирургична руптура. Назначава се и след R2-резекция за срок от 3 години. Препоръчителен е молекулярно-патологичен анализ за с-KIT (екзон 9- и екзон 11-мутация).

Imatinib – 400 mg P.O. дневно (800 mg дневно при с-KIT екзон 9-мутация). Прилага се 3 години.

II. I линия

Препоръчителен е молекулярнопатологичен анализ за с-KIT (екзон 9- и екзон 11-мутация) и PDGFRA D842V-мутация.

Imatinib – 400 mg P.O. дневно, до прогресия (800 mg дневно при с-KIT екзон 9-мутация). Прилага се до прогресия.

II линия

- Imatinib* – 800 mg P.O. дневно (до прогресия).
- Sunitinib* – 50 mg P.O. дневно, 28 дни и 14 дни почивка, или 37.5 mg P.O. дневно, без прекъсване (до прогресия).

III. III линия

Regorafenib – 160 mg P.O. дневно (до прогресия).

МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

I. Адювантна терапия

- Имунотерапия с *Interferon-alpha* – 3 x 3 mlU (2 x 10 mlU) S.C. седмично, 12 месеца. Провежда се при пациенти с кожен меланом с висок риск за поява на рецидиви: стадий IIb/III (дебелина по *Breslow* > 2.01 mm и с хистологична улцерация на първичната лезия ≥ 1 mm).
- При локално авансирала болест с клинично позитивни сателитни или интранзитни лимфни възли (стадий III) се прилага пълна терапевтична лимфна дисекция, последвана от имунотерапия с *Interferon-alpha* – 3 x 3 mlU (2 x 10 mlU) S.C. седмично, 12 месеца. При висок риск се обсъжда лъчелечение на лимфния регион.
- При стадий III без пълна резекция се прилага интралезионална терапия, лъчелечение или други регионални опции.
- При стадий III с клинично позитивни лимфни възли (висок риск) може да се приложи адювантна биохимиотерапия, при която към имунотерапията с *Interferon-alpha* – 3 x 3 mlU (2 x 10 mlU) S.C. седмично, се добавят курсове с цитотоксичен агент:
 - Dasycarbazine* – 250 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 28 дни, до 6 курса.
 - Cisplatin* – 80-100 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 28 дни, до 4 курса.

5. *Pembrolizumab**** – 200 mg I.V., ден 1.
Повторение през 21 дни.

При възрастни пациенти с меланом стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

II. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

II.A. Таргетна терапия

I линия терапия при BRAF V600-мутирани тумори

1. *Vemurafenib* – 2 x 960 mg P.O. дневно, до прогресия.
2. *Dabrafenib* – 2 x 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
3. *Dabrafenib* + *Trametinib***
Dabrafenib – 2 x 150 mg P.O. дневно
*Trametinib*** – 2 mg P.O. дневно
Продължава до прогресия.
4. *Vemurafenib* + *Cobimetinib***
Vemurafenib – 2 x 960 mg дневно P.O., дни 1-28
*Cobimetinib*** – 60 mg дневно P.O., дни 1-21
Повторение през 28 дни, до прогресия.
5. *Nivolumab* – 3 mg/kg I.V., през 14 дни, до прогресия.
6. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V. през 21 дни, до прогресия или неприемлива токсичност.

I линия терапия с имунни чекпойнт-инхибитори при BRAF WT тумори

1. *Pembrolizumab* – 200 mg I.V. през 21 дни, до прогресия или неприемлива токсичност.
2. *Nivolumab* – 3 mg/kg I.V., през 14 дни, до прогресия.
3. *Ipilimumab* – 3 mg/kg I.V.; индукцията включва 4 курса през 21 дни; цялото лечение трябва да се приложи до 16-та седмица след първата доза.
4. *Nivolumab*** + *Ipilimumab***
Nivolumab – 1 mg/kg I.V., ден 1
Ipilimumab – 3 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

II линия таргетна терапия

1. След прогресия на BRAF-инхибитор или на комбинация от BRAF + MEK-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор.
2. След прогресия на CTLA-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор.
3. При акрални и мукозни меланоми със с-KIT-мутация се обсъжда *Imatinib**** – 2 x 400 mg P.O. дневно.

II.B. Химиотерапия

Прилага се като втора линия или като субсеквенциална терапия, когато са изчерпани възможностите на BRAF- и имунните чекпойнт-инхибитори.

1. *Carboplatin* + *Paclitaxel*
Carboplatin – AUC 4 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
2. CVD
Dascarbazine – 800 mg/m² I.V., ден 1

Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
Vinblastine – 1 mg/m² I.V., дни 2, 3 и 4
Повторение през 21 дни.

3. *Cisplatin* + *Gemcitabin*
Cisplatin – 40 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Gemcitabin – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
4. *Temozolomide**** – 200 mg/m² P.O., дни 2-5
Повторение през 28 дни.

КАРЦИНОМ НА КОЖА

I. Таргетна терапия

Vismodegib – 150 mg P.O. дневно. Прилага се при локално авансирал базоцелуларен кожен карцином, неподходящ за хирургия или лъчелечение, или при метастатична болест.

II. Имунотерапия

*Avelumab*** – 10 mg/kg I.V., през 14 дни. Прилага се при метастатичен *Merkel*-клетъчен карцином.

III. Химиотерапия

Цитотоксичната терапия не е стандарт. Прилага се рядко при локално авансирал или метастатичен *Merkel*-клетъчен карцином; използват се режими като при гребноклетъчен белодробен карцином: *Cisplatin* (*Carboplatin*) ± *Etoposide*, *Torotescan* или *CAV* (виж Карцином на бял дроб, Дребноклетъчен карцином).

При локално авансирал или метастазирал плоскоклетъчен кожен карцином, включително карцином на вулва, горна и долна устна, химиотерапия се обсъжда рядко в посочените по-долу възможни избори.

1. *Cyclophosphamide* + *Bleomycin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично
Повторение през 28 дни.
2. *Cyclophosphamide* + *Cisplatin*
Cyclophosphamide – 250 mg/m² I.V., дни 1-5
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 2-4
Повторение през 21 дни.
3. *Cisplatin* + *Fluorouracil*
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.
4. *Paclitaxel* + *Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
5. *Carboplatin* + *Paclitaxel*
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
6. *Cisplatin* + *Cyclophosphamide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Cyclophosphamide – 100 mg/m² P.O., дни 1-10
Повторение през 21 дни.

IV. Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти

Nicotinamide – 2 x 500 mg P.O. дневно.

КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД

Изборът на цитостатичен режим се основава на хистологичния вид на метастазите. Химиотерапия се прилага при болни в добро общо състояние (PS). При невроендокринни тумори с неизвестен произход се прилага лечение както при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори (виж Невроендокринни тумори, т. II.B).

1. *Cisplatin + Etoposide*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Etoposide – 200 mg обща доза I.V., дни 1-3
Повторение през 28 дни.
2. *Cisplatin + Epirubicin + Fluorouracil*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., дни 1-3
Повторение през 21 дни.
3. *Cisplatin + Gemcitabine*
Cisplatin – 75 mg/m² I.V., ден 1
Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
Повторение през 21 дни.
4. *Paclitaxel + Carboplatin*
Paclitaxel – 200 mg/m² I.V., ден 1
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
5. *Paclitaxel + Fluorouracil + Cisplatin*
Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. продължителна инфузия, ден 1
Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 2
Повторение през 21 дни.
6. *Carboplatin + Docetaxel*
Carboplatin AUC5 I.V., ден 1
Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
7. *Irinotecan + Oxaliplatin*
Irinotecan – 160 mg/m² I.V., ден 1
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
8. SAPOX
Saracitabine – 2000 mg/m² P.O., дни 1-14
Oxaliplatin – 80 mg/m² I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
9. *Fluorouracil + Mitomycin C*
Fluorouracil – 500 mg/m² I.V. bolus, 3 последователни дни
Mitomycin C – 10 mg TOT I.V., ден 1, през 42 дни
Повторение през 21 дни.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

В скелета най-често метастазира карцином на гърда, простатна жлеза, бял гроб, бъбрек и гр. 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 лекарства. При лечение с *Denosumab* изследване на серумно ниво на креатинин не се налага.

I. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Zoledronate – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.

II. Лечение на костни метастази

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

II.A. Костни метастази от карцином на гърда

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 28 дни.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия, през 28 дни.

II.B. Костни метастази от карцином на простата

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 28 дни.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия, през 28 дни.
3. *Radium-223** – 55 kBq/kg, през 28 дни (6 апликации).

II.C. Костни метастази от групи солидни тумори

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 28 дни.
2. *Zoledronate* – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия, през 28 дни.

При пациенти, провеждащи ендокринна терапия за карцином на гърда или андроген-потискаща терапия за карцином 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 (през 6 месеца).

III. Радионуклидна терапия

Използва се *Samarium-153** и *Radium-223**.

ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР

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

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

1. **Оценка на риск 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) дозопълътни и дозоеинтензивни 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 ≥ 20%; (3) прилага се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато възрастта е над 65 години; (4) обсъжда се при ХТР с риск за ФН 10-20%, когато са налице останалите рискови фактори, свързани с пациента; (5) обсъжда се при агювантни или угължаващи преживяемостта дозозопълтни или дозозо-интензивни ХТР, когато редукцията на интензивността е свързана с влошаване на прогнозата.

II. Терапевтично приложение на G-CSF

Целта му е да редуцира честотата на инфекциозносвързани 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) ≤ 0.1 G/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*: дневна доза – 5 mcg/kg S.C. до постнадривно възстановяване на АНБ и до нормално или близко до нормалното ниво; начало – 24-72 часа след края на ХТР; (2) *Pegfilgrastim* (намаляване честотата на неутропенията и предотвратяване на фебрилна неутропения): еднократна доза – 6 mg S.C. за един курс на лечение; начало – до 24 часа след края на ХТ. (3) *Lipegfilgrastim* (само за профилактика): еднократна доза – 6 mg S.C. за един курс на лечение; начало – до 24 часа след края на ХТ.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

I. Основни понятия и дефиниции

- I.1.** Фебрилна неутропения (ФН): повишена аксиларна температура над 38.0° С в продължение > 1 час, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) < 0.5 G/l или < 1.0 G/l с тенденция за намаляване под 0.5 G/l в следващите 48 часа.
- I.2.** Микробиологично документирана инфекция: (1) инфекция в кръвта, причинена от бактерии (бактериемия) или фунги (фунгемия), 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 гроб и синуси; (4) устна кухина, фаринкс, хранопровод, черва, ректум; (5) перивагинална/периректална област, анус.
- II.2.** Допълнителна информация: (1) коморбидни състояния; (2) интервал от последна химиотерапия; (3) предхождаща документирана инфекция; (4) последна антимикробна терапия/профилактика; (5) медикаменти; (6) HIV-статус; (7) контакт с болни с подобни симптоми, домашни животни, болни от туберкулоза; (8) пътуване; (9) последна трансфузия на биопродукти.
- II.3.** Лабораторни/образни изследвания: (1) кръвна картина, диференциално броене, серумна урея, креатинин, електролити, аминотрансаминази, билирубин, С-реактивен протеин; (2) обсъждане за рентгенография на бял гроб, уринен анализ и пулсоксиметрия; (3) рентгенография на бял гроб при респираторни симптоми.
- II.4.** Микробиология: (1) хемокултура (бактериална и фунгиална) от поне две места: периферна вена + ЦВК (от всеки лумен), две периферни вени, два ЦВК; (2) урокултура (при симптоми, катетър или абнормен уринен анализ); (3) изследвания според мястото на инфекция: (а) диария – *Clostridium difficile*; (б) кожа – аспират/биопсия от лезии; (в) възпаления по кожа от игли или ЦВК – обсъждане за фунгиални/микобактерии изследвания.
- II.5.** Вирусология: (1) при везикуларни/улцерозни /лигавични лезии; (2) при респираторни симптоми от гърло/назофаринкс.

III. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

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

- III.1.** Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск (виж т. IV); (2) най-чести потенциални патогени, вкл. антибиотик-резистентни, продуциращи широкоспектрни бета-лактамази (ESBL), vancomycin-резистентни ентерококи (VRE); (3) колонизация или предхождаща инфекция с methicillin-резистентен *S. aureus* (MRSA); (4) място на инфекция; (5) местна болнична антибиотична резистентност; (6) органна дисфункция/лекарствена алергия; (7) предхождаща антибиотична терапия/профилактика; (8) бактерицидност, широк спектър, антипсевдомонасно покриване.
- III.2.** Интравенозна монотерапия: *cefepime*, *ceftazidime*, *imipenem/ cilastatin*, *meropenem*, *piperacillin/tazobactam*.
- III.3.** Интравенозна комбинирана терапия: (1) аминогликозид¹+ антипсевдомонасен пеницилин ± бета-лактамазен инхибитор или широкоспектърен цефалоспорин (*cefepime*, *ceftazidime*); (2) *ciprofloxacin* + антипсевдомонасен пеницилин.
- III.4.** Орална комбинирана терапия при нисък риск: (1) *ciprofloxacin* + *amoxicillin/clavulanate* (при пеницилинова алергия – *ciprofloxacin* + *clindamycin*); (2) не се препоръчва орален антибиотик след профилактика с хинолон.

¹ Групата е с потенциална нефротоксичност, намаляваща чрез еднократно приложение, освен в случаи с менингит или ендокардит.

IV. Начална оценка на инфекциозен риск

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

(А) Рискови фактори: (i) начало на фебрилитет в болнични условия; (ii) сигнификантна коморбидност или клинична нестабилност; (iii) очаквана продължителна тежка неутропения: АНБ ≤ 0.1 G/l и ≥ 7 дни²; (iv) чернодробна дисфункция (пемкратно 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.

Нисък риск е налице при наличие на всички рискови фактори:

(А) Рискови фактори: (i) амбулаторно начало на фебрилитет; (ii) липса на коморбидност, налагаща хоспитализация или активно наблюдение; (iii) очаквана кратка тежка неутропения: АНБ ≤ 0.1 G/l за < 7 дни; (iv) добър пърформанс статус (ECOG 0-1); (v) чернодробна функция с \leq трикратно завишени аминотрансферази; (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 антифунгална терапия; (б) при соор: *flucanazole* (първа линия) или *voriconazole* (при рефрактерност); (в) при везикуларни лезии: (i) изследвания: посявка за HSV и VZV; (ii) лечение: анти-HSV терапия.

V.2. Хранопровод: (а) при ретростернална болка, дисфагия/одиофагия: (i) изследвания: посявка за гъби; (ii) лечение (според наличие на соор или периорален херпес): *flucanazole* (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 мукормикоза).

V.4. Коремна болка: (i) изследвания: абдоминална СТ или ехография, серумна АР, аминотрансаминази, билирубин, амилаза, липаза; (ii) лечение: *metronidazole* (при суспектен *C. difficile*).

² Рисков фактор при пациенти с много курсове на миелосупресивна химиотерапия, с метастатична костна болест, лъчелечение на малък таз, гръбначен стълб или дълги кости.

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: натрипка или дренаж за посявка, хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: *vancomycin* (начално или при липса на отговор след 48 часа); (б) при тунелна инфекция: (i) изследвания: хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: преместване на катетъра, *vancomycin*.

V.8. Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посявка на хранка, назална посявка, тест за *Legionella*, серумен галактоманан или бета-глокан тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, СТ на гръден кош; (ii) лечение: *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 други 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 намаляване; (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

VII.1. Планира се на 72-120-и час.

VII.2. Основни принципи: (а) продължава емпиричното АБЛ; (б) при старт с „подходящ“ *vancomycin* лечението продължава; (в) антибиотичният режим продължава до АНБ ≥ 0.5 G/l и продължаващо покачване.

Продължителност на АБЛ при документирани инфекции: (а) началното АБЛ продължава до достигане на АНБ ≥ 0.5 G/l и продължаващо покачване; (б) АБЛ се индивидуализира на базата на: неутрофилно възстановяване, бързина на нормализиране на температурата, специфично място на инфекция, патоген, коморбидност; (в) времетраене на АБЛ при документирани инфекции: (i) на кожа/меки тъкани – 7-14 дни; (ii) неусложнена бактериемия: с Gram (-) патогени – 10-14 дни, с Gram (+) патогени – 7-14 дни, със *S. aureus* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура и нормална трансезофагеална ехокардиограма, с гъби – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура; (iii) синуити – 10-21 дни; (iv) бактериална пневмония – 10-21 дни; (v) фунгиални инфекции: с *Candida* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура, с плесени (*Aspergillus*) – минимум 12 седмици; (vi) вирусни инфекции (HSV/VZV) – 7-10 дни.

VII.3. Продължителност на АБЛ при фебрилитет с неясен произход: (а) при достигане на АНБ ≥ 0.5 G/l се прекъсва; (б) при АНБ 0.5 G/l: (i) продължава до възстановяване на неутропенията или (ii) превключване на орални антибиотици до възстановяване на неутропенията (*ciprofloxacin* – 500 mg всеки 8 часа + *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: (а) стабилни пациенти: (i) продължава антибактериално лечение; (ii) обсъждане за анти- фунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ); (б) нестабилни пациенти: (i) широкоспектрно покриване (по клинични индикации) на анаероби, резистентни Gram (-) и Gram (+) патогени; (ii) обсъждане за G-CSF; (iii) покриване за *Candida*; (iii) обсъждане за антифунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ).

VIII.2. Документирана инфекция: (а) преценка за най-подходящи антибиотици (базирано на микробиология); (б) обсъждане за G-CSF.

IX. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск

IX.1. Преценка за провеждане: (а) обективно изследване; (б) оценка на лабораторни изследвания; (в) оценка на социални критерии за домашно лечение: съгласие на пациента, наличие на 24-часови домашни грижи, домашен телефон, лесен достъп при спешност, адекватни домашни условия, дистанция около 1 час от медицински център или лекарски кабинет; (г) оценка за орално АБЛ: без повръщане и гадене, толериране на орални медикаменти, без предхождаща профилактика с флуорохинолони.

IX.2. Начална оценка (с кратък престой в болница, лекарски

кабинет или вкъщи за 2-12 часа): (а) потвърждение на нисък риск; (б) прилагане на първа доза от АБЛ и наблюдение за реакция; (в) планиране за изписване и домашно наблюдение; (г) обучение на пациента; (г) предоставяне на телефонна домашна връзка за 12-24 часа.

IX.3. Терапевтични избори: (а) интравенозни антибиотици в дома; (б) еднократен дългодействащ интравенозен агент \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: (а) ежедневно мониториране (от медицинско лице); (б) ежедневен физикален преглед (в клиника или домашна визита): (i) през първите 72 часа – за оценка на отговора, токсичност и къмплайънс; (ii) при отговор – чрез ежедневно телефонно проследяване. Причини за връщане в болница: (а) положителни култури; (б) нови симптоми; (в) персистиране или възстановяване на фебрилитет на 3-5-и ден; (г) невъзможност за продължаване на АБЛ (орален интолеранс).

X. Антибактериална профилактика при неутропения

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ

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

1. При пациенти с анемия, свързана със злокачествени солидни тумори, които не са на химио- и/или лъчелечение, терапията с *Erythropoietin* трябва да започне при нива на Hb 90-110 g/l и симптоми на анемия.
2. При пациенти с анемия е необходимо провеждане на хемотрансфузии преди започване на химиотерапия за достигане на желаните стойности на Hb.
3. При пациенти с ниско серумно желязо се препоръчва приложение на венозен желязен препарат до достигане на нормални стойности на тотален желязосвързващ 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.

СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

Сърдечната дисфункция след проведено лечение при пациенти с карцином е известна още от 1960 година след широко навлизане на антрациклините в онкологията. Сърдечната недостатъчност, реализирана след лечение с антрациклини е широко известна като страничен ефект. През последните години бяха въведени различни стратегии за оценка на кардиотоксичност, някои от които бяха отхвърлени, но като приложими в ежедневната практика се наложиха мониториране на оценката на левокамерната (ЛК) фракция на изтласкване (ФИ%) от образната диагностика и ендомиокардната биопсия. Поради инвазивното естество на последната, ЛК ФИ % се оказва от особено значение в клиничното проследяване на пациентите. Напредването на ехокардиографията в областта на новите неинвазивни методи за оценка на ЛК функция наложи преразглеждане на надеждността на ЛК ФИ% от двуразмерна конвенционална ехокардиография като обективен метод за оценка на кардиотоксичност.

Определение за кардиотоксичност, свързана с химиотерапия

Свързаната с химиотерапия кардиотоксичност (СХКТ) се определя като намаляване на ЛК ФИ % с повече от 10 % при стойности < 53 % (нормална референтна стойност за двуразмерна ехокардиография) потвърдено от повторни измервания. Повторните измервания се осъществяват от 2 до 3 седмици след първоначално установената понижена ЛК ФИ%. Редуцираната ЛК ФИ % се категоризира като симптоматична , асимптоматична или реверзибилна .

СХКТ се класифицира като :

- Тип I - характерен за групата на антрациклините, която е свързана с дозата, води до клетъчна апоптоза и е необратима на клетъчно ниво. Ранното ѝ установяване и лечение са свързани с превенцията на ЛК ремоделиране, както и прогресията ѝ до сърдечна недостатъчност.
- Тип II - характерна за *Trastuzumab*, не се влияе от приложената доза и самостоятелно приложени не водят до клетъчна апоптоза. СХКТ е често обратима, но поради често предхождаща терапия с агенти от Тип I, се предполага, че при тези режими на лечение Тип II агентите задълбочават клетъчната апоптоза още в момента на приложението им.

Ехокардиографска оценка на сърдечната функция и морфология при пациенти с карцином

1. ЛК систолна функция

Ехокардиографията е метод на избор за оценка на пациенти с карцином – преди , по време и след приключване на терапията.

- Изискването за измерване на ЛК ФИ% трябва да бъде осъществен с най-добрия метод, възможен за ехокардиографската лаборатория (триизмерната ехокардиография е за предпочитане)
- При използване на двуразмерната ехокардиография се предпочита метод на Симпсън от апикална позиция дъвухинен срез.
- ЛК ФИ% трябва да се комбинира с изчисляване на wall motion индекс. (WMSI)
- При невъзможност за оценка на глобален лонгитудинален стрейн (GLS) от speckle tracking ехокардиографията, се препоръчва количествена оценка на глобалната ЛК лонгитудинална функция чрез M- мод ехокардиографията – преместване на митрален клапен пръстен – MAP-SE или или пикова систолна скорост (s') от TDI
- ЛК ФИ % оценена от двуразмерната ехокардиография често е недостатъчна за оценка на малките промени в ЛК контрактилност.

2. Диастолна функция

- Независимо, че параметрите за оценка на диастолната функция на ЛК нямат прогностична стойност по отношение на кардиотоксичността, оценката на диастолната функция се използва за градиране на тежестта на диастолната дисфункция, както и определяне на налягането на пълнене на ЛК при тези пациенти.

3. Функция на гясна камера.

- Анализът на ДК дисфункция при пациентите след химиотерапия няма прогностичен характер, но количествената оценка на десните кухини и функция се проследява при въвличане на ДК в системния процес на онкологичното заболяване.

4. Клапни болести .

- Сърдечните клапи се анализират с особено внимание при пациентите на хемотерапия.
- Пациенти с установени настъпили промени в клапния апарат по време на хемотерапия се ре -анализират по време на целия период на лечение и след приключване на курса от хемотерапия , като се проследяват размери и градиенти на стенотичен отвор, степен на клапна регургитация . Честота на регулярните прегледи се осъществява в зависимост от степента на засягане на клапния апарат според Ръководствата на Европейската асоциация по образна диагностика (2014) .

5. Перикардна болест.

- Наличие на перикардна болест при пациентите с карцином се асоциира с налични сърдечни метастази или в следствие на проведена хемотерапия / радиотерапия.
- Степенна на перикардния излив се определя количествено и се квалифицира според проведените стандарти.
 - Ехокардиографските и Доплер методи за оценка на наличие на тампонада трябва да се анализират внимателно, особено при наличие на малигнена генеза на перикардния излив.
 - ЯМР се прилага при пациенти за оценка на вероятен първичен процес, ангажиращ перикарда, както и за диференциране от констриктивен перикардит, след експертна ехокардиографска

оценка.

6. Триизмерна ехокардиография (3DE)

- 3DE е предпочитан метод за анализ и мониториране на ЛК функция при пациенти след хемотерапия и при съмнение за СХКТ. Предимството е в по-добрия образ и повторяемост на резултатите при мониторираната с 3DE ЛК ФИ%.
- Осъществява се от експерти и добре тренирани в триизмерната ехокардиография специалисти –кардиолози, лимитиращо обстоятелство е изискването за добро качество на анализирания образ, което трябва да се има в предвид при пациентите с онкологични заболявания.

7. Контрастна ехокардиография

- Приложението на контрастната ехокардиография намира потенциала при пациентите след хемотерапия при недостатъчно добър образ на анализирани сегменти на ЛК.
- Съгласно последните Ръководства (2013) се препоръчва използване на контраст при недобро изобразяване на поне 2 съседни сегмента от апикална позиция.
- Контрастната ехокардиография не се препоръчва при 3DE за проследяване на пациентите след хемотерапия.

8. Стрес ехокардиография.

- Стрес ехокардиографията се препоръчва при пациенти с потенциална или вероятна коронарна болест, когато конвенционалната ехокардиография е недостатъчно или неинтерпретируема при пациенти, провеждали лечение с агенти, които могат да причинят коронарна исхемия (fluorouracil, Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)
- Стрес ехокардиографията се препоръчва също и за оценка на контрактилния резерв на ЛК при пациенти със СХКТ.

9. Оценка на субклинична ЛК дисфункция .

- Редуцираната ЛК ФИ % след базовата ехокардиография или при пациенти след приложение на антрациклини е свързана с висок риск от сърдечно съдови инциденти.
- Независимо установената от Доплер и тъканен Доплер начална диастолна дисфункция при пациентите на хемотерапия, тя не винаги може да бъде прогностична по отношението на СХКТ.
- Миокардната деформация (strain) анализирана от двуразмерна ехокардиография чрез метода на Speckle tracking е предпочитан метод на анализ, утвърден в клиничната практика, включително и при проследяване на пациенти след хемотерапия.
- Глобалният лонгитудинален стрейн е оптималният параметър за анализ на ранна субклинична ЛК дисфункция .
- Препоръчва се изследванията на стрейна по време на хемотерапия да се съпоставят с първоначалния лонгитудинален стрейн преди стартиране на лечението. При пациенти с наличен първоначален глобален лонгитудинален стрейн , релативната редукция в хода на хемотерапия с < 8% подлежат на редовно проследяване ,както и стойности на глобален стрейн редуцирани с > 15% от първоначалната се считат за патологични.
- При проследяване на пациентите с карцином по отно-

шение на показателите за миокардна деформация се препоръчва осъществяването им да бъде на една и съща ехокардиографска машина или off-line анализът да бъде с един софтуер. В протокола се отбелязват дните преди и след хемотерапия, порядък на курса, който пациентът преминава.

- Повишеният тропонин по време на кардиотоксична хемотерапия е признак за ранна СХКТ.
- За разлика от тропонина, оценката и анализа на pro-BNP има отношение повече към оценка на степента на налягането на пълнене на ЛК, отколкото за анализ на СХКТ.

10. Приложение на другите образни диагностика за анализ на СХКТ.

- Оценката на ЛК ФИ% с MUGA е с висока репродуктивност, на поради наличието на допълнителна радиационна натовареност на пациентите е лимитирана в онкологията, предимно за оценка на перикардна болест, възвличане на клапен апарат и оценка на ДК функция .
- Приложението на гама-камерите като неинвазивен метод за оценка на ЛК функция е все още в процес на стандартизиране.
- Сърдечният ЯМР е златен стандарт за оценка на ЛК и ДК обеми и ЛК ФИ%. Основното ограничение е достъпността до методиката и все още недостатъчно обучен персонал, работещ в тази област. Препоръчва се при прекъснато лечение с агенти с висок риск за кардиотоксичност, когато резултатите от двуразмерната ехокардиография са незадоволителни за ЛК ФИ % .
- Препоръчва се при проследяването на пациентите да се използва една и съща техника при оценка на ЛК функция с ЯМР.

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

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

Патогенеза и клинично представяне. В патогенезата на РСЧ участват някои типове на имунни реакции (по *Gell and Coombs*), но преди всичко тип I (медирана от IgE) и тип IV (клетъчно-медирана, с участие на цитокини и комплекмент). Според Европейската мрежа за лекарствена алергия (ENDA) РСЧ се класифицират на непосредствени и опосредствени. Непосредствените РСЧ възникват до един час от началото на приложението и се демонстрират клинично като уртикария, ангиоедем, ринит, конюнктивит, или бронхоспазм; опосредствените се манифестират след повече от един час и включват предимно кожни симптоми (макулопапулозен

Таблица 1. Патогенетично и клинично представяне на алергични и инфузионни реакции от най-често използвани парентерални противотуморни лекарства (по M. Joerger, ESMO 2016).

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

обрив, васкулити, токсична епидермална некроза, синдром на *Stevens-Johnson*) и еозинофилия. Тежестта на РСЧ се класифицира в пет степени: (i) степен 1 (лека) – локална реакция, преходно зачервяване, лекарствена треска до 38° C; (ii) степен 2 (умерена) – зачервяване, лек бронхоспазм, обрив, уртикария, задух, лекарствена треска над 38° C; (iii) степен 3 (тежка) – средно изразен бронхоспазм, тежка локална реакция, серумна болест, алергичен оток/ангиоедем, артериална хипотония; (iv) степен 4 (животозастрашаваща) – анафилаксия; (v) степен 5 – смърт. Рискови фактори за РСЧ са повторно приложение на антиопухотворно лекарство, предразположение (атопия) и анамнеза (вкл. и фамилна) за лекарствена алергия.

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

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

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

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОПУХОТВОРНИ ЛЕКАРСТВА

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

реакция до тежка некроза.

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

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

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

1. Спири незабавно инфузията/инжекцията; остави венозния достъп на мястото му.
2. Уведоми лице с опит в боравенето с цитостатици.
3. Постави стерилни ръкавици.
4. Разчлени инфузионната система или спринцовка от венозния достъп (венокат, игла).
5. Маркирай мястото на екстравазацията с водоустойчив маркер.
6. Съчлени петкубикова спринцовка към венозния достъп и аспирирай от цитостатика, колкото е възможно. Не упражнявай натиск върху областта на екстравазацията, докато правиш това. Имай на разположение допълнителна спринцовка и съд за инфектирани отпадъци. Затвори венозния достъп с тапичката му.
7. С еднокубикова спринцовка аспирирай всички подутини, образувани в областта на екстравазацията. Използвай нова стерилна игла за всяко убождане.
8. Повдигни и имобилизирай засегнатия крайник.
9. Консултирайте се с таблицата за специфичните антидоти (Табл. 1). Приложи антидота през венозния достъп, ако още е на мястото му. Ако венозният достъп е снет, или ако е показано инфилтриране на поразения участък, приложи антидота подкожно в звездообразна форма – от периферията към центъра на областта на екстравазацията.

10. Ако е налице слаб кожен еритем, приложи два пъти дневно намазване с *Hydrocortisone* 1% крем.
11. Покриј участъка на екстравазация със стерилна марля и я фиксирай с левкопласт.
12. С изключение на екстравазации от винка алкалоиди, в продължение на три дни поставяй върху поразения участък пакетче с лед – 4 пъти дневно за по 15 минути.
13. В случай на екстравазация от винка-алкалоиди и *Etoposide* постави върху поразения участък пакетче с топла вода – еднократно в продължение на 60 минути.
14. Документирай екстравазацията в историята на заболяване.
15. Внимателно наблюдавай мястото на екстравазация и при поява на тъканна некроза консултирай с пластичен хирург за оперативно отстраняване на некротичните тъкани.

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ³

I. Епидемиология

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

³ Разделът е консенсусно становище на Българско онкологично научно дружество и Българско научно медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология.

Таблица 1. Специфични антигоми при екстравазация на цитостатик (по Y. Wengstrom et al., Extravasation Guidelines 2015).

Цитостатик	Антигом
<i>Cisplatin</i> <i>Doxorubicine</i> <i>Epirubicine</i> <i>Ifosfamide</i> <i>Mitomycin-C</i> <i>Mitoxantrone</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прилагай 14 дни компреси с <i>Dimethyl sulphoxide</i> 99% (DMSO) със стерилен памук на всеки 4 часа. 2. Прилагай 3 дни dexrazoxane (Savene) i.v. – 1000 mg/m² ден 1, 2 и 500 mg/m² ден 3. 3. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката. 4. При улцерация приложи granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – по 1 флакон седмично S.C. (3 седмици).
<i>Etoposide</i> <i>Vinblastine</i> <i>Vincristine</i> <i>Vinorelbine</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфилтрирай участъка със 150 IU Hyaluronidase. 2. Поставяй пакетче с топла вода 4 пъти дневно за по 20 минути.
<i>Carmustine</i> <i>Docetaxel</i> <i>Paclitaxel</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфилтрирай участъка със 150 IU Hyaluronidase. 2. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката.
<i>Carboplatin</i> <i>Cyclophosphamide</i> <i>Dacarbazine</i> <i>Oxaliplatin</i>	Инфилтрирай участъка с 5 ml Sodium thiosulfate (0.16 M разтвор).

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 намалената продължителност на живот.

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

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

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

аналгетици. 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 дразнене на терминалните окончания на сетивни нерви и на специфични рецептори за болка (ноцицептори), разположени в тъкани и органите. Нервните пътища, провеждащи импулсите за болка, са интактни. В зависимост от разположението на 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 (структурите на ЦНС); (ii) периферна (периферни структури на нервни сплетения и отделни нерви).

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

II.3. Етиологична класификация

Онкологичната болка се разделя на: (i) предизвикана от самата болест (инфилтрация от тумор на околни тъкани и органи, притискане и прорастване към нервни окончания, нерви и нервни сплетения, запушване и разтягане на кухи органи, деструкция и разрушаване на тъкани); (ii) свързана с лечение на болестта (диагностични процедури, оперативно и противотуморно лечение); (iii) следствие на болестта, но непредизвикана от самия тумор (при запек, предизвикан от опиоиди, миофасциални болки, рефлукс-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.

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.

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

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

Приемането на аналгетични лекарства през устата се препоръчва като метод на 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

Таблица 2. Международни валидирани инструменти за оценка на болка.

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

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

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

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

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

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

Вещество	Форми и грамаж	Относителна ефективност спрямо morphine	Продължение на ефект (часове)	Максимална дневна доза	Стартова доза без преварителна подготовка
<i>Dihydrocodeine</i>	Модифицирано освобождаване табл. 60-90-120 mg	0.17	12	240 mg	60-120 mg
<i>Codeine</i>	Табл. 15-30-60 mg	0.1-0.2	4-6	360 mg	15-60 mg
<i>Tramadol</i>	Канку 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

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 походящо изчислена дневна доза. Алтернатива на оралния път за прилагане трябва да се търси тогава, когато болните не са в състояние да приемат аналгетици поради неконтролирано повръщане, дисфагия, чревна непроходимост, когнитивни нарушения, странични ефекти и в случаи, когато е налице лош контрол на болката и се налага ускорено титриране на дозата.

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

За лечение и контрол на лека болка се препоръчват неопиоидни аналгетици като *paracetamol (acetaminophen)* или НСПВС. Прилагане на НСПВС значително превъзхожда плацебо при еднократно приложение. Няма доказателства, подкрепящи превъзходство на един или друг представител на НСПВС по отношение на аналгетичен ефект или безопасността. Продължителна употреба на НСПВС или на циклооксигеназа-2 (СОХ-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 липсата на противопоказания.

Болни с умерена болка се лекуват с комбинирани медикаменти, съдържащи най-често *paracetamol, acetisal* или НСПВС и слаб бързо действащ опиоиден аналгетик, като *codeine*,

dihydrocodeine, tramadol или *propoxyphen* (Табл. 4, 5). При употребата на медикаменти от второ стъпало на аналгетичната стълба на СЗО има няколко спорни аспекта. На първо място се критикува липсата на категорични доказателства за ефективност на слаби опиоиди. Друго ограничение е т.нар. таван на дозата, надвишаването на която не води до подобряване на аналгезията, но до значително нарастване на нежелани странични ефекти. Много автори предлагат отпадането на второ стъпало за сметка на по-ранно прилагане на *morphine* в по-малки дози.

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

Силните опиоидни аналгетици (Табл. 6) са в основата на лекарственото лечение на интензивна онкологична болка. Най-често използвани в Европа са *morphine, methadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, alfentanil, buprenorphine, heroine 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

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

Вещество	Път на прилагане	Относителна ефективност спрямо орален morphine	Максимална дневна доза	Стартова доза без предварителна 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	4 mg	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.

между 1:2 и 1:3. Силните опиоиди могат да се комбинират и да се прилагат едновременно с неопиоидни аналгетици (първо стъпало от стълбата на СЗО).

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

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

VI. Интервали на прилагане и титриране на доза

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

Спсителната 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 де-ноношие, 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 урината, 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. Редуцицията ѝ може да се осъществи или чрез прилагане на ко-аналгетици, или с прилагане на алтернативен подход на лечение – провеждане на нервнен блок или лъчелечение. Други стратегии включват продължителното прилагане на антиеметици (при повръщане), лаксативни средства (при запек),

големи транквилизатори (при объркване) и психостимуланти (при сънливост). *palocone* е крат-ко 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 хиперкалцемия и за предотвратяване на скелет-свързаните усложнения при онкологични болести. Има достатъчно доказателства в подкрепа на обезболяващ ефект при пациенти с костна болка в следствие на метастази в кости. Въпреки това назначаването им не трябва да се приема като алтернативно на лечение с аналгетици. Бифосфонатите се препоръчват като част от терапевтичния режим при пациенти със или без болка от метастатична костна болест.

X. Лечение на невропатична и резистентна болка

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

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

Вещество	Широко разпространени форми и грамаж	Лекарствена група	Седиращо действие	Вариране на дневните гоза (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

единствена възможност. Често прилагани медикаменти са опиоидни аналгетици, невролептици, бензодиазепини, барбитурати и *propofol*. Налага се титриране на дозата. Загължителна е непрекъснатата оценка на изпитваното от болния страдание по време на процеса на седирание.

ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Оценката на лечебния отговор при злокачествени солидни тумори се осъществява в четири категории: (1) пълна ремисия (CR), (2) частична ремисия (PR), (3) стабилна болест (SD) и (4) прогресираща болест (PD). Дефинирането на тези категории става по стандартизиран алгоритъм, изработен от Европейската организация за изследване и лечение на рака (EORTC), Националният 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 1.1), се използва в последното му осъвременяване от януари 2009 г.

I. Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект

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

При хепатоцелуларен рак, както и теморотропен радиофармацевтик (*Octreoscan*) в условията на гама спект. и невроендокринни тумори се препоръчва оценка с трифазна КТ.

Особено внимание се обръща на случаи, когато една и съща туморна лезия може да изглежда с различен размер или от различен тип. Това би могло да се случи, когато измерването на прицелни лезии се осъществява с образна техника, различна от предшестващата, или при неприцелни лезии.

Ако при първоначално верифициране на 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 из-

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

II. Изходно измерване на тумори

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

II.A. Неизмерими лезии

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

II.B. Оценка на лимфни възли

За оценка на лимфен възел се формулират следните определения: (i) нормален – къса ос < 10 mm; (ii) измерим (прицелен) – къса ос \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 зло-качествена 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 разглеждат 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 прицел-

ните 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 конфлуиращи лезии

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

III. Документиране на изходни прицелни лезии

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

IV. Документиране на неприцелни лезии

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

V. Нови лезии

Откриването на нови лезии трябва да бъде недвусмислено, т.е. да не се 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 гадена 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 норма-

лизиране 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-ниският 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 допустимата грешка в измерването (2-3 mm) може да доведе до увеличение с 20%. Затова се налага дефиниране на понятието недвусмислена прогресия. Недвусмислена прогресия на съществуващи неприцелни лезии се определя тогава, когато:

(i) общото влошаване на болестта е толкова значително, че дори при наличие на SD или PR в прицелните лезии, общият туморен товар е увеличен достатъчно, за да се наложи прекратяване на лечението; (ii) при липса на измерима болест промените в неизмеримите лезии са сравними с измеримо нарастване и изискват приемане на прогресия; (iii) пример за тако-ва нарастване е увеличение на плеврален излив от „следи“ до „голям“, което представлява нарастване на наличния лимфангит от локализиран до широко разпространен.

VIII. Оценка с PET/CT

Понякога е уместно при оценка на прогресия да се използва FDG-PET, като допълнение на КТ. Незативна начална PET с положителна PET при проследяване е критерий за прогресия, основана на нова лезия. Липса на PET-изследване преди лечение и положителна PET при проследяване показва следните възможности:

(i) ако положителна PET при проследяване съответства на нова локализация на болестта, това е прогресия; (ii) ако положителна PET при проследяване не потвърждава нова локализация на болестта, необходимо е допълнително КТ-изследване, за да се определи дали има истинска прогресия в дадена област (ако е така, дата на прогресия ще бъде датата на първата абнормна PET); (iii) прогресия липсва, ако положителна PET при проследяване отговаря на предварително съществуваща локализация на болестта, която не прогресира на анатомично изображение.

IX. Липса на оценка

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

ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ

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).

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.

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.

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

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

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

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
Карцином на глава и шия	
- Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
- Рентгенограма на синуси/гръден кош	2 месеца
- СТ на синуси, гръден кош	При необходимост
- SPECT/СТ(Костна сцинтиграфия)	12 месеца за първите 5 години
- PET /СТ	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост
- Кръвна картина	2 месеца
- ASAT, ALAT	2 месеца
- Сер. урея, креатинин	2 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
- Сер. тиреотропен хормон (TSH)	6 месеца
Карцином на гърда	
- Анамнеза и физикално изследване	6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Сонография на коремни органи	6 месеца
- PET/СТ	12 месеца за първите 5 години
- СТ на гръден кош и коремни органи	12 месеца за първите 5 години
- SPECT/СТ	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост
- Мамография	1 година
- Туморен маркер СА 15-3	6 месеца
- Кръвна картина	6 месеца
- ASAT, ALAT	6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
- Консулт гинеколог	6 месеца
Карцином на бял дроб	
- Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	При симптоматика
- Сонография на коремни органи	2 месеца
- PET/СТ	12 месеца за първите 5 години
- СТ на гръден кош и абдомен	12 месеца за първите 5 години
- SPECT/СТ	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- Кръвна картина	2 месеца
- ASAT, ALAT	2 месеца
- Сер. урея, креатинин	2 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на хранопровод	
- Анамнеза и физикално изследване	6 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Фиброоптична езофагогастроскопия	При необходимост
- СТ на гръден кош, абдомен	12 месеца за първите 5 години
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	При необходимост
Карцином на стомах	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- PET/CT	12 месеца за първите 5 години
- СТ на гръден кош, абдомен	12 месеца за първите 5 години
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	При необходимост
- Езофагогастроскопия	1 година
- Кръвна картина	4 месеца
- Сер. витамин В ₁₂	1 година
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Хепатобилиарен карцином	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен	12 месеца за първите 5 години
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	При необходимост
- Туморен маркер AFP	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- Сер. билирубин (общ, директен)	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	3 месеца
Аденокарцином на панкреас	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	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
Карцином на бъбрек	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	Непосредствено следоперативно, между 2-6 месец от операцията и след това на всеки 6 месеца
- SPECT/CT	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост
- Туморен маркер LDH	6 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
- Серумен калций	6 месеца
Карцином на дебело и право черво	
- Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	12 месеца
- Сонография на коремни органи	4 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- MRT	При необходимост
- Колоноскопия	1 година
- Туморен маркер СЕА или СА 19-9	4 месеца
- Кръвна картина	4 месеца
- ASAT, ALAT	4 месеца
- Сер. урея, креатинин	4 месеца
- Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на яйчник	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	При необходимост
- Туморен маркер СА 125	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на маточна шийка и ендометриум	
- Анамнеза и физикално изследване	1 година
- Рентгенограма на гръден кош	1 година
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- PET/CT	12 месеца за първите 5 години
Локализация – изследвания	Период на контролни визити
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
- Костна сцинтиграфия	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост
- Консулт гинеколог	6 месеца
- Цитонамазка (Pap-тест)	6 месеца
- Цистоскопия/простоскопия	При необходимост
- Кръвна картина	6 месеца
- ASAT, ALAT	6 месеца
- Сер. урея, креатинин	6 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
Карцином на пикочен мехур	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	6 месеца
- Консулт уролог	3 месеца
- Цистоскопия	3 месеца
- Мехурна цитология/биопсия	3 месеца
- Уринарна цитология	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	При необходимост
- Костна сцинтиграфия	При необходимост
- MRT	При необходимост
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на простатна жлеза и тестис	
- Анамнеза и физикално изследване	3 месеца
- Сонография на коремни органи	3 месеца
- Рентгенограма на гръден кош	12 месеца
- Консулт уролог	6 месеца
- СТ на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
- SPECT/CT	12 месеца за първите 5 години
- MRT	При необходимост
- Туморен маркер PSA	3 месеца
- Туморен маркер AFP	3 месеца
- Туморен маркер beta-hCG	3 месеца
- Туморен маркер LDH	3 месеца
- Кръвна картина	3 месеца
- ASAT, ALAT	3 месеца
- Сер. урея, креатинин	3 месеца
- Сер. общ протеин	6 месеца
<p>Легенда: SPECT/CT; PET/CT; CT – компютър-томография; MRT – магнитнорезонансна томография; LDH – лактат-дехидрогеназа; ASAT – аспартат-аминотрансфераза; ALAT – аланин-аминотрансфераза; CAE – карциноембрионален антиген; PSA – простатоспецифичен антиген; AFP – алфа-фетопротеин; hCG – човешки хорион-гонадотропин</p>	

ПРИЛОЖЕНИЯ

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

<i>Clindamycin</i>	600 mg P.O. Всеки 8 часа
<i>Amoxicillin/Clavulanate</i>	1000 mg P.O. Всеки 12 часа

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

B. Антибактериални лекарства

1. При Грам-позитивни патогени.

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

2. Широкоспектърни лекарства и такива за комбинирано лечение.

<i>Cefepime</i>	2 g I.V. Всеки 8 часа
<i>Ceftazidime</i>	2 g I.V. Всеки 8 часа
<i>Ceftriaxone</i>	2 g/дневно
<i>Imipenem/cilastatin</i>	500 mg I.V. Всеки 6 часа
<i>Meropenem</i>	1 g I.V. Всеки 8 часа (2 g I.V. Всеки 8 часа за менингит)
<i>Piperacillin/Tazobactam</i>	4.5 g I.V. Всеки 6 часа
<i>Ciprofloxacin</i>	500-750 mg P.O. Всеки 12 часа или 400 mg I.V. Всеки 8-12 часа
<i>Levofloxacin</i>	500-750 mg P.O. или I.V. дневно

3. Антифунгални лекарства

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

Аминогликозиди	
- <i>Gentamycin</i>	начална доза 2 mg/kg, последвана от 1.7 mg/kg всеки 8 часа; 3-5 mg/kg в кратка инфузия за 30-60 min/дневно
- <i>Tobramycin</i>	начална доза 2 mg/kg, последвана от 1.7 mg/kg всеки 8 часа; 3-5 mg/kg в кратка инфузия за 30-60 min/дневно
- <i>Amikacin</i>	7.5 mg/kg всеки 12 h; 15 mg/kg (макс. 1.5 g/дневно) в кратка инфузия за 30-60 min/веднъж дневно
<i>Metronidazole</i>	7.5 mg/kg I.V. всеки 6 h; 250-750 mg/дневно на 3 приема
<i>Azithromycin</i>	0.5 g/дневно I.V.; 0.5 g P.O. първи ден, последвано от 0.25 g/дневно
<i>Trimetoprim/sulfamethoxazole</i>	20 mg/kg (TMP) I.V./P.O. на 6 часа при <i>Pneumocystis jirovecii</i> пневмония
(TMP/SMX)	

Ехинокандини	
<i>Caspofungin</i>	70 mg I.V., последвано от 50 mg/дневно I.V.; при аспергилоза 70 mg/дневно I.V.
<i>Micafungin</i>	100 mg/дневно I.V. при кандидемия и 50 mg/дневно I.V. за профилактика

4. Антивирусни лекарства

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