

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО
РЪКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНСКА
ОНКОЛОГИЯ

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Адювантна химиотерапия

Химиотерапия при рецидив

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Назофарингеални карциноми

Неoadювантна химиотерапия

Адювантна химиотерапия

Рецидивирала или метастатична болест

Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия

Неoadювантна химиотерапия

Адювантна химиотерапия

Съчетано химиолъчелечение

I линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест

II линия системна терапия

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Неoadювантна системна терапия

Адювантна системна терапия

Ендокринна адювантна терапия

Терапия с бифосфонати

Биологична терапия при костна загуба

Адювантна химиотерапия

Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

I линия ендокринна терапия

II линия ендокринна терапия

I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали адювантни антрациклини

I линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини

Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

Метрономна химиотерапия

Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

Химиотерапия при тройнонегативен карцином

Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)

Карцином на гърда при мъже

МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ

Недребноклетъчен карцином

Неoadювантна химиотерапия (3-4 курса)

Адювантна химиотерапия (4 курса)

Първа линия таргетна терапия

I линия имунотерапия

I линия химиотерапия (4-6 курса)

Поддържаща системна терапия

Съчетано химиолъчение

II линия системна терапия

III линия системна терапия според предшестващо лечение

Дребноклетъчен карцином

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

II линия химиотерапия

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

Неoadювантано химиолъчелечение

Неoadювантна химиотерапия (4 курса)

Адювантна химиотерапия

Химиотерапия при метастатична болест

II линия химиотерапия

КАРЦИНОМ НА СТОМАХ

Периоперативна химиотерапия

Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест

II и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином)

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

Неoadювантна химиотерапия

Адювантна химиотерапия

Терапия при нерезектабилна и метастатична болест

Химиотерапия при стадий IIВ и III

Съчетано химиолъчелечение при стадий IIВ и III

Химиотерапия при метастатична болест (стадий IV)

II линия химиотерапия

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Начална системна терапия

Трансартериална хемоемболизация (TACE)

II линия системна терапия

БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ

Адювантна химиотерапия

I линия химиотерапия

II линия химиотерапия

КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК

Бъбречноклетъчен карцином

I линия

II линия

Преходноклетъчен карцином

КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

Неoadювантно химиолъчелечение при карцином на право черво

Адювантна химиотерапия при карцином на дебело и право черво

Вторична превенция при стадий I-III

I линия химиотерапия (при метастатична болест)

Поддържаща терапия

II линия химиотерапия

III и поредна линия системна терапия

КАРЦИНОМ НА АНУС

Лъчехимиолечение при локализиран карцином

Химиотерапия при метастатична болест

НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Химиотерапия при неметастатична болест

Карциноидни тумори

Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Феохромоцитом/параганглиом

Нискодиференцирани тумори или дребноклетъчен (небелодробен) карцином

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2

Химиотерапия при метастатична болест

Карциноидни тумори

Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

Втора линия при метастатични невроендокринни тумори

Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

Феохромоцитом/параганглиом

Нискодиференцирани тумори или дребноклетъчен (небелодробен) карцином

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2

КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК, ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ

Неoadювантна химиотерапия

Адювантна химиотерапия

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

При стадий IC и IIA (6 курса)

I линия химиотерапия

II линия химиотерапия

При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща paclitaxel

При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща Paclitaxel

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

При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща Paclitaxel

При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща Paclitaxel

КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

Адювантна химиотерапия

Химиотерапия при метастатична болест

Лекарствени комбинации, прилагани при карциносаркоми

Хормонотерапия

Саркоми на маточното тяло

ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

Лечение при нисък риск

Лечение при висок риск

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Съчетано химиолъчелечение

КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

Неинвазивен карцином

Химиотерапия при инвазивен карцином

I линия системна терапия

II линия системна терапия

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

Лечение на локализиран карцином – T1-2

Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0

Лечение на хормоночувствителна метастатична болест

Лечение на кастрация-резистентен карцином

Лечение преди Docetaxel

I линия химиотерапия

Лечение на Docetaxel-резистентен карцином

Кастрация-резистентен простатен карцином с метастатична костна болест

КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС

Семиномни тумори

Химиотерапия при стадий I

Химиотерапия при стадий IIА, В и непроведено лъчелечение

Химиотерапия при стадий IIC–IV

При резидуален тумор след лъчелечение

Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

Несеминомни тумори

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

При стадий I със съдова инвазия

При стадий IIA, B

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

Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

Екстрагонадни тератокарциноми

КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

САРКОМ НА KAPOSI

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Монохимиотерапия

Комбинирана химиотерапия

I линия

II линия

ОСТЕОСАРКОМИ

Химиотерапия при сарком на Ewing

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Адjuвантна терапия

I линия

II линия

III линия

МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Адjuвантна терапия

Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

Таргетна терапия

Химиотерапия

КАРЦИНОМ НА КОЖА

Таргетна терапия

Химиотерапия

Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти

Имунотерапия

КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Лечение на костни метастази

Костни метастази от карцином на гърда

Костни метастази от карцином на простата

Костни метастази от други солидни тумори

Радионуклидна терапия

ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР

Профилактично приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF)

Терапевтично приложение на G-CSF

Избор на G-CSF за профилактика и лечение на ФН

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

Основни понятия и дефиниции

Начална клинична оценка

Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

Начална оценка на инфекциозен риск

Допълнителни начални изследвания и терапия

Оценка на отговора към емпирично АБЛ

Поведение при отговор към емпирично АБЛ

Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ

Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск

Антибактериална профилактика при неутропения

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ТОКСИЧНОСТ

СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТ

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХЕМОРАГИЧНА ДИАТЕЗА

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ

Епидемиология

Класификация на онкологична болка

Класификация по време

Класификация по патофизиологичен механизъм

Етиологична класификация

Оценка на пациенти с онкологична болка

Принципи за лечение на онкологична болка

Доза, вид и път на приемане на аналгетични лекарства

Интервали на прилагане и титриране на доза

Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение

Лъчелечение

Приложение на бифосфонати при костна болка

Лечение на невропатична и резистентна болка

Рефрактерна болка в края на живота

ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект

Изходно измерване на тумори

Неизмерими лезии

Оценка на лимфни възли

Измерване на костни лезии

Кистични лезии

Лезии, предварително третирани локално

Лезии, твърде малки за измерване

Фрагментирани и конфлуиращи лезии

Документиране на изходни прицелни лезии

Документиране на неприцелни лезии

Нови лезии

Определение за пълна и частична ремисия

Определение за прогресираща болест

Оценка с PET/CT

Липса на оценка

ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

ПРИЛОЖЕНИЯ

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 необходимостта от системно лекарствено лечение. На съвременния етап от развитие на клиничната онкология лекарственото лечение (медицинска онкология) търпи най-бързо развитие. Възможностите му непрекъснато се обогатяват с нови фармакологични и биологични 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). 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 класически-те

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. Настоящите стандарти включват алгоритми за поведение при остри алергични и инфузионни реакции, при екстравазация на противотуморни лекарства, венозен тромбемболизъм, хеморагична диатеза, други токсичности и усложнения. 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.

Бележки:

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 (НСЦРЛП) с предстоящо включване в списъка с лекарствените продукти, които Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща; лекарствени продукти и/или режими, посочени за определена индикация и маркирани със знак [**], са одобрени от ЕМА и ИАЛ с предстоящо включване в ПЛС на НСЦРЛП;

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

Злокачествените глиални тумори са приблизително 70% от всички първични мозъчни тумори при възрастни. Свързани са с висока заболяемост и висока смъртност, като средната преживяемост при пациентите с глиобластом е 12-15 месеца, а при тези с анапластични глиални тумори - 2-5 години. Глиобластомите са приблизително 60-70% от всички злокачествени глиоми. Астроцитомите представляват 10-15%, анапластичните олигодендроглиоми и олигоастроцитомите - 10%, анапластичните епендимомы и ганглиоми – останалите. Средната възраст на поставяне на диагнозата при глиобластомите е 64 години, а при анапластичните глиоми – 45 години. Заболяемостта при мъжете умерено превишава тази при женския пол. Лечението е комплексно, водеща е ролята на оперативното и лъчелечение.

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

Адьювантна химиотерапия

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. Това е стандарт в лечението на пациенти с глиобластом до 70 г. възраст, както и тези над 70 г., които нямат противопоказания.

Temozolomide след самостоятелно лъчелечение – 150-200 mg/m² дневно P.O., дни 1-5, през 28 дни (6 курса).

PCV (6 курса преди или след лъчелечение) (при тумори с 1p/19q-коделеция)
Procarbazine – 2 x 100 mg/m ² P.O., ден 2-11 Lomustine – 100 mg/m ² P.O., ден 1 Vincristine – 1.5 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 42 дни.

Анапластичен астроцитом, олигоастроцитом и олигодендроглиом (степен III по C3O).

След оперативно отстраняване, стандартът е лъчетерапия до 60 Gy.

Препоръчва се и комбинацията PVC:

Химиотерапия при рецидив

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.

PCV (виж т. I3).

Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1, през 42-60 дни.

Carmustine – 80 (200) mg/m² I.V., дни 1-3 (ден 1), през 42-60 дни.

Irinotecan

Повторение през 14 дни.

МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

При възможност се провежда оперативно отстраняване на тумора, последвано от лъчелечение

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

Системна терапия според вида на първичния тумор.

Lomustine – 100 mg/m² P.O., ден 1, през 42-60 дни.

Carmustine – 80 (200) mg/m² I.V., дни 1-3 (ден 1), през 42-60 дни.

КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Плоскоклетъчният карцином на главата и шията е хетерогенно заболяване, характеризиращо се с комплексни клинични и патологични прояви. Представлява приблизително 90% от всички видове рак на главата и шията.

Мъжете боледуват по-често. Съотношението мъже:жени варира от 2:1 до 4:1 в различни региони на света.

Лечението на злокачествените тумори на главата и шията е комплексно – оперативно, лъчелечение, цитостатична и таргетна терапия.

Назофарингеални карциноми

Неoadювантна химиотерапия

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).

Монотерапия с Cisplatin или Fluorouracil

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

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

Самостоятелната неoadювантна (индукционна) химиотерапия включва следните режими:

Cisplatin + Fluorouracil + Docetaxel (при плоскоклетъчен карцином)
Cisplatin – 75-100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-750 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 75-100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-750 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 28 дни
Paclitaxel + Cisplatin + Fluorouracil
(Docetaxel>Paclitaxel) Paclitaxel – 135 -175 mg/m ² i.v. 1 ден Cisplatin – 75 -100 mg/m ² i.v. 1 ден Fluorouracil – 1000 mg/m ² /дн i.v. 2-часова инфузия 1-5 ден Повторение през 3 седмици. Предпочита се при непоносимост към Docetaxel и желание за включване на таксани.

Адювантна химиотерапия

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

Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 mg/m ² I.V. продължителна инфузия, ден 1-4 Повторение през 28 дни.
Paclitaxel + Cisplatin

Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Ifosfamide/Mesna + Paclitaxel + Cisplatin
Ifosfamide 1000 mg/m ² /дневно I.V., ден 1-3 Mesna – 400 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 (Carboplatin AUC 4-6 I.V. 30-минутна инфузия) Повторение през 21-28 дни.

Рецидивирала или метастатична болест

Химиотерапия се провежда при болни с добро общо състояние (PS), като водещи са платина-базирани режими. Други активни лекарства са: paclitaxel, docetaxel, ifosfamide, epirubicin, metothrexate, bleomycin, които се прилагат самостоятелно или в комбинация.

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.

Неoadювантна химиотерапия

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

TRF

Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 750 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 продължителна инфузия, дни 1-4 Повторение през 28 дни.

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.

Адювантна химиотерапия

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

Съчетано химиолъчелечение

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

Cisplatin – 75-100 mg/m² I.V., дни 1, 22 и 43 (по-добър локорегионален контрол спрямо седмично приложение).

Cisplatin – 30-40 mg/m² I.V., ден 1, през 7 дни, 5-7 седмици (комулативна доза – 200 mg/m²).

Cetuximab – 400 mg/m² I.V., една седмица преди старта на лъчелечението, последвано от 250 mg/m² I.V. седмично (6-7 седмици). На избор при HPV-позитивни плоскоклетъчни орофарингеални тумори.

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).

I линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест**Cisplatin + Fluorouracil**

Cisplatin – 100 mg/m² I.V., ден 1
Fluorouracil – 500-1000 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.

Metothrexate – 40 mg/m² I.M., веднъж седмично до прогресия.

Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично за 8 последователни седмици.

Epirubicin + Bleomycin + Cyclophosphamide (при лимфоепителиом)
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Bleomycin – 30 mg обща доза I.V., дни 1, 8 и 15 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Cetuximab + Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 - 1000 mg/m ² I.V., дни 1-4 Cetuximab – 400 mg/m ² I.V., последвана от 250 mg/m ² I.V. седмично Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Docetaxel
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabine
Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни (4-6 курса).
Fluorouracil + Vincristine
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-5 Vincristine – 2mg TOT I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
Docetaxel
Docetaxel 100 mg/m ² i.v. 1 ден до токсичност или прогресия Повторение през 3-4 седмици.
Cetuximab 400 mg/m ² i.v. насищаща доза, последвана от 250 mg/m ² i.v. седмично, съчетано с Carboplatin или Cisplatin, когато се очаква чувствителност към платинови препарати.

II линия системна терапия

Nivolumab** – 3 mg/kg I.V., през 14 дни (при прогресия след повече от 6 месеца след последна доза на платина- базирана терапия).
Pembrolizumab** – 200 mg I.V. през 21 дни.

**** Като монотерапия показан за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 50\%$ TPS и прогресиращ по време на или след платина-базирана химиотерапия**

КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

Карциномът на щитовидната жлеза представлява 91% от всички ендокринни тумори и 1% от всички онкологични заболявания при възрастни. Среща се по-често при жените и отношението жени:мъже е 4:1. Най-често срещан е папиларният карцином (60%-75%). С по-малка честота са фоликуларният, медуларният и анапластичен карцином. Лечението е комплексно – оперативна интервенция, радиоiodтерапия, тирозинкиназни инхибитори, химиотерапия.

Прицелно лечение:

За резистентни на лечение с радиоiod се считат следните пациенти с диференциран папиларен, фоликуларен или Hurthle-клетъчен карцином, локално авансирал или метастатичен

Пациенти, не показали активност на ^{131}I включване при диагностично сканиране или прогресирали до 14 месеца след терапия с радио-iod (RAI).

Пациенти, получили обща доза при RAI $>600 \text{ mCi}$ и изявили нова лезия след последната доза ^{131}I преди 14 месец от приема ѝ.

Пациенти с добро включване на ^{131}I при диагностичен скен, които са получили терапевтична доза RAI над 100 mCi , но прогресират преди 14-я месец.

При, рефрактерен на радиоактивен йод, се използват следните избори:

Sorafenib – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

Lenvatinib** – 24 mg P.O. дневно; преди или след терапия с тирозин-киназни инхибитори.

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.

След преценка може да се направи опит за цитотоксично лечение с комбинации, съдържащи Paclitaxel, Cisplatin, Epirubicin, Doxorubicin

Doxorubicin монотерапия

Doxorubicin 75 mg/m² i.v. ден 1 през 3 седмици, максимум 3 цикъла или
Doxorubicin 15 mg/m² седмично До 8-16 цикъла
Doxorubicin / Cisplatin
Doxorubicin 60 mg/m² i.v. ден 1 Cisplatin 40 mg/m² i.v. ден 1
На всеки 3-4 седмици, до токсичност или прогресия

Paclitaxel монотерапия

Paclitaxel 80 mg/m² i.v. ден: 1, 8, 15
На всеки 3-4 седмици до токсичност или прогресия или
Paclitaxel 225 mg/m² i.v. в ден 1
На всеки 3 седмици до токсичност или прогресия

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:

- преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща операция;
- при локално авансирани тумори (стадий IIIA) с цел своевременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за по-лесно оперативно лечение;
- при неоперабилни локално авансирани тумори (стадии IIIB, C), вкл. при инфламаторен карцином, с цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция или дефинитивно лечение. 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.

Неоадювантна системна терапия

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

CEF
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, общо 4-6 курса. При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4-6 курса).
EC-T
Epirubicin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни; провеждат се 4 курса, последвани от Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1, през 21 дни, 4 курса, или Paclitaxel – 80 mg/m ² I.V., седмично, 12 седмици.
T-EC (назначава се при хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином)
Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса;
Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса.
Paclitaxel + Carboplatin (при тройно негативен карцином)
Paclitaxel – 80 mg/m ² I.V. седмично, 12 седмици Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

При хормон-рецептор-позитивни тумори с противопоказания за химиотерапия се провежда терапия с Tamoxifen или ароматазни инхибитори – 4-6 месеца.

При HER2-позитивни тумори:

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 антраци- клини, освен в клинични изпитвания;
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 фиксирана доза от 600 mg S.C. през 21 дни Docetaxel – 75 mg/m ² (до 100 mg/m ²) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни

Хирургията се последва от адювантна терапия – виж точка ii.

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 първичния тумор се преминава към оперативно лечение след неoadювантна 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.

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: големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни (ER), прогестеронови (PgR) и HER2-рецептори, пролиферативен 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 Trastuzumab.

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).

Таблица 1. Оценка на риск при карцином на гърда.

Нисък риск	Негативни лимфни възли и всички от следните признаци: Тумор ≤ 2 cm G1 Липса на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни
------------	---

	емболи) Липса на свръхекспресия на HER2 Наличие на ER и/или PgR експресия Възраст ≥ 35 години
Среден риск	Негативни лимфни възли и поне един от следните признаци: Тумор > 2 cm G2-3 Наличие на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) Наличие на свръхекспресия на HER2 Липса на ER и/или PgR експресия Възраст < 35 години
Висок риск	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 др. критерии за риск)
Луминален В (HER2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, висок Ki-67	Ендокринна $\pm$ цитостатична терапия	Включване и вид на цитостатици според ниво на хормонална експресия и риск
Луминален В (HER2-позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв 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.		Ендокринна терапия Цитостатична терапия	Медуларният и аденоидно-кистичният карцином могат без

Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен) Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоид-кистичен и метапластичен)			цитостатици, ако са с негативен нодален статус
---	--	--	--

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:

Тамохифен – 20 mg дневно P.O. (самостоятелно или в комбинация с LHRH-агонист). При висок риск за рецидив Тамохифен се прилага десет години
Ехеместане – 25 mg P.O. дневно, комбиниран с LHRH-агонист (при висок риск за рецидив). При дуктален карцином in situ (DCIS) се назначава задължително петгодишен Тамохифен и се комбинира с лъчелечение – 42.5-50.4 Gy.
При DCIS у постменопаузални се предпочита 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. Тамохифен 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 предпочита ароматазен инхибитор в продължение на пет години. За пациенти, лекувани 2-3 години с Тамохифен 20 мг/дн п.о. се препоръчва, превключване към Ехеместане 25 мг/дн – до 5 г. Особено с позитивен нодален статус. Оптималната продължителност до 10 г на лечението с Тамохифен и при последователна терапия АИ- Тамохифен или Тамохифен-АИ

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.

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 третираните 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.

Адювантна химиотерапия

При среден риск с негативен нодален статус:

EC
Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
FEC90
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
Docetaxel + Cyclophosphamide
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m ² 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).
Epirubicin, последван от CMF:
Epirubicin 100 mg/m² i.v. D.1 Повтаря се на 3 седмици - 4 курса, последван от:
Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. D.1 Methotrexate 50 mg/m² i.v. D.1 5-FU 600 mg/m² i.v. D.1 Повтаря се на 3 седмици - 4 курса
АС
Doxorubicin 60 mg/m² i.v. D.1 Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. D.1 Повтаря се на 3 седмици - 4 курса При висок риск и свръхекспресия на HER2, независимо от нодален статус:
ЕС–Т
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).
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).
АС/ЕС, последван от Paclitaxel - dose-dense терапия (лечение със "сгъстяване" на дозите):
Doxorubicin 60 mg/m²/ Farmorubicin 90 mg/m² i.v. D.1 Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. D.1 Повтаря се на 2 седмици с G-CSF - 4 курса; при непоносимост - на 3 седмици, след това
Paclitaxel монотерапия – 12 инфузии

Paclitaxel 80 - 100 mg/m ² i.v. седмично (едночасова инфузия) с подготовка
Dexamethasone: 12+12+8 mg i.m. / i.v.+ H1 блокер + Алергозан /Антиалерзин и.м.
При противопоказания за прилагане на антрациклини се провеждат 6 курса монотерапия с Docetaxel – 100 mg/m ² през 21 дни.

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. При всички режими, съдържащи trastuzumab, формата за венозно приложение, може да се замени с тази за подкожно приложение trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни.

Лечението започва:

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

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.

Trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни;

Pertuzumab + Trastuzumab

При пациенти с висок риск от рецидив (виж табл. 1) – pertuzumab + trastuzumab + химиотерапия

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 Повторение през 21 дни, една година.

Carboplatin + Docetaxel + Trastuzumab
Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

При HER2-позитивни пациенти с резидуална инвазивна болест в гърда или в аксила след неoadювантна системна терапия, вкл. и анти-HER2-терапия:

trastuzumab emtansine (T-DM1)* 3.6 mg/kg през 21 дни.

При болни без ефект от неоадювантна химиотерапия с антрациклини:

Docetaxel – 100 mg/m ² през 21 дни (6 курса).
--

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.

Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

При хормон-рецептор позитивни тумори, липса на висцерални метастази, непосредствено застрашаващи живота (висцерална криза), пост-менопаузални болни, пременопаузални болни само с костни метастази и преживяемост без прогресия над две години след операция лечението започва с ендокринна терапия, самостоятелна или комбинирана с таргетен агент. освен ако не се наблюдава или има съмнение или доказана ендокринна резистентност.

Предпочитаната първа линия ЕТ за постменопаузални жени зависи от типа и продължителността на адювантната ЕТ, а както и от времето, изминало от края на адювантната ЕТ.

При липса на ефект от поне две линии ендокринна терапия или при бързо прогресиращо заболяване, лечението продължава с цитостатична терапия.

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

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
Предидшно 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

--	--

I линия ендокринна терапия

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

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

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).

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.

Овариална аблация (LHRH-агонист или хирургична) плюс ендокринна терапия като при постменопаузални жени:

- при пременопаузални болни;
- при пременопаузални, неполучавали адювантен Tamoxifen,
- при прекратяване на терапия с Tamoxifen за повече от 12 месеца се предпочита монотерапия с Tamoxifen.

Everolimus (10 mg P.O. дневно) + Exemestane (25 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти след адювантно лечение с нестероидни ароматазни инхибитори или Tamoxifen.

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.

Ribociclib** (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при постменопаузални пациенти без предшестваща ендокринна терапия.

II линия ендокринна терапия

След I линия с Tamoxifen се превключва на ароматазен инхибитор или Fulvestrant.

След I линия с нестероидни ароматазни инхибитори се превключва на Exemestane или Tamoxifen.

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).

При пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти, прогресирали 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).

След I линия с ароматазни инхибитори може да се използват гестагени (Medroxyprogesterone Acetate, Megestrol acetate).

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

- Trastuzumab (2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg) + Anastrozole (1 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти;
- Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) + Letrozol (2.5 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти.

I линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали адювантни антрациклини

ЕС
Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CEF90
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
CEF120
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 120 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
Liposomal Doxorubicin + Cyclophosphamide
Liposomal Doxorubicin – 60-75 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
ED
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Epirubicin + Paclitaxel
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Docetaxel + Cyclophosphamide
Docetaxel – 75mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
NAV + FU + FA
Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Fluorouracil – 450 mg/m ² I.V., дни 1-5 Leucovorin – 50 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
CMF
Cyclophosphamide – 100 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Methotrexate – 40 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 28 дни (6 курса).
CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Methotrexate – 40 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).

I линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини

Cisplatin + Docetaxel
Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-3 Fluorouracil – 450 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 28 дни.
Paclitaxel + Carboplatin
Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Carboplatin AUC4-6 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Cisplatin
Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Docetaxel + Cyclophosphamide
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
Paclitaxel + Gemcitabine
Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Gemcitabine – 1250 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Docetaxel + Capecitabine
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Capecitabine – 2000-2500 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни.
NAV + FU + FA + CDDP
Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Fluorouracil – 450 mg/m ² I.V., дни 1-3 (5) Leucovorin – 50 mg/m ² I.V., дни 1-3 (5) Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-3 (5) Повторение през 28 дни.
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.
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.
Vinblastin + Mitomycin C
Vinblastin – 10 mg TOT I.V., ден 1 и 8 Mitomycin C – 8 mg/m², ден 1 Повторение през 21 дни.
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.

Монотерапия

Docetaxel – 100 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. седмично.

Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

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).
Eribulin mesylate – 1.23 mg/m² I.V., ден 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Vinorelbine – 30 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 (повторение през 4 седмици) или дни 1 и 8 (повторение през 21 дни).
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.
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.
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.
Capecitabine + Ixabepilone**
Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14 Ixabepilone – 40 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Метрономна химиотерапия

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.
Cyclophosphamide + Metothrexate
Cyclophosphamide – 50 mg P.O. дневно Metothrexate – 2.5 mg P.O. дневно, дни 1 и 4 Повторение през 21 дни.
Cyclophosphamide – 2 x 50 mg P.O. дневно, дни 1-14, повторение през 21 дни. Capecitabine – 2 x 828 mg/m² P.O. дневно, дни 1-14, повторение през 21 дни.

Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

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

Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 (6 курса) Trastuzumab – 8 mg/kg, 6 mg/kg I.V., ден 1 (до прогресия) Pertuzumab – 840 mg (натоварваща доза), 420 mg (поддържаща доза до прогресия) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Trastuzumab
Paclitaxel – 175 mg/m ² 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).
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).
Vinorelbine + Trastuzumab
Vinorelbine – 30 mg/m ² 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.
Capecitabine + Trastuzumab
Capecitabine – 2500 mg/m ² 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.

При пациенти с HER2+,HR+ статус:

Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) плюс ароматазен инхибитор, или Trastuzumab плюс ароматазен инхибитор, или Trastuzumab + pertuzumab + ароматазен инхибитор

Втора линия – при прогресия в хода на лечението с trastuzumab – съдържащи режими:

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/m ² 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.

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.

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/m ² I.V., ден 1 и 8, през 21 дни;
Cisplatin + Gemcitabine;
Carboplatin – AUC6 I.V., под протекция на G-CSF;
Carboplatin – AUC5 I.V. + Docetaxel – 100 mg/m ² I.V., през 21 дни, под протекция на G-CSF. Би могло да да се обсъди приложение на: винка алакалоиди, Irinotecane, Mitomycin C, Ixabepilone**

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

Химиотерапия при инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)

Лечението започва с химиотерапия по режими, включени в т. III. При пълна клинична ремисия се провежда дефинитивно лъчелечение, а при отделни случаи – оперативно лечение с последващо лъчелечение. При хормон-рецептор-позитивни тумори може да се прилага ендокринна терапия. При пременопаузални жени с хормон-рецептор позитивен статус се прилага овариал- на супресия (лекарствена или хирургична).

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

Тимомът и тимокарциномът са епителни тумори, произлезли от туморни клетки от епителните компоненти на тимуса. Патогенезата на епителните тумори на тимуса остава неизвестна. Съобщавани са случаи на появата им след лъчелечение на гръдната област, след имunosупресивна терапия по повод органа трансплантация. Генетични рискови фактори, като Множествена Ендокринна Неоплазия тип 1 (MEN1), също имат отношение към развитието на тимом и тимокарцином.

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

Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin
Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Etoposide + Ifosfamide + Cisplatin
Etoposide – 75 mg/m ² I.V., дни 1-4 Ifosfamide – 1200 mg/m ² I.V., дни 1-4 Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-4 Повторение през 21 дни.
Etoposide + Cisplatin
Etoposide – 120 mg/m ² I.V., дни 1-3 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Paclitaxel
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 225 mg/m ² , ден 1, под протекция на G-CSF Повторение през 21 дни.
VIP
Etoposide 100 mg/m ² /d i.v. в ден 1-3 Ifosfamide 1500 mg/m ² /d i.v. в ден 1-3 Uromitexan 60% от дозата на Ifosfamide i.v. bolus на 0,4,8 час в ден 1-3 Cisplatin 30 mg/m ² /d i.v. в ден 1- 3 Methylprednisolon 80 mg/d p.o. в ден 1-3 Провеждат се през 21 дни до 3 цикъла, последвани от локално лечение
PAC
Cisplatin 50 mg/m ² i.v. в ден 1 Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. bolus в ден 1 Cyclophosphamide 500mg/m ² i.v. bolus в ден 1 Повторение през 21 дни, 2-4 цикъла, последвани от лъчетерапия или оперативно лечение.

КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ

Ракът на белите дробове е водеща причина за смърт от злокачествени заболявания в световен мащаб. Световната здравна организация е изчислила, че в бъдеще смъртността от рак на белите дробове ще продължава да се покачва, главно в резултат на увеличаване на тютюнопушенето. Аденокарциномът е най-честият хистологичен вариант (38.5%), следван от плоскоклетъчния карцином (20.0%) и едроклетъчния карцином (2.9%). Лечението е комплексно – оперативно, лъчетерапия, цитостатичта, таргетна и имунотерапия. При дребноклетъчния белодробен карцином водеща роля имат лъче- и химиотерапията. Напоследък имунотерапията също навлиза в лечението на този морфологичен вариант на белодробен карцином, но само в рамките на клинични проучвания.

Недребноклетъчен карцином

Неoadювантна химиотерапия (3-4 курса)

Обсъжда се при стадий IIIA (N2).

Cisplatin + Vinorelbine

Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1, 8, 15 Повторение през 28 дни.
Carboplatin + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 200 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Адьювантна химиотерапия (4 курса)

Обсъжда се при стадий IB (с тумор > 4 cm), II и IIAN2

Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 (или 75 mg/m ² I.V., ден 1) Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Paclitaxel
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V. ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V. ден 1 Повторение през 21 дни.

Първа линия таргетна терапия

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

Лечение с EGFR-тирозинкиназни инхибитори; назначава се при тумори с активираци 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).

Afatinib – 40 mg P.O. дневно, до прогресия.
Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
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.
Gefitinib – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.

Osimertinib – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с T790M-мутация, със/без документирани акти- виращи EGFR-мутации).
--

Лечение с ALK/ROS1-инхибитор (при тумори с ALK- и ROS1-пренареждане след валидиран ALK/ROS1 IHC- или FISH- тест)

Crizotinib – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
--

Ceritinib** – 750 mg P.O. дневно, до прогресия.

Alectinib - 2 x 600 mg p.o. дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност
--

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.
--

I линия имунотерапия

Прилага се при стадий IIIB и IV.

1. Pembrolizumab – 200 mg I.V., ден 1 (първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 50\%$ пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации).

Повторение през 21 дни. Продължава до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност

2. Pembrolizumab + Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed (метастатичен несквамозен NSCLC при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации.)

Повторение през 21 дни

Cisplatin – 75 mg/m² I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1

Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1

Pembrolizumab – 200 mg I.V., ден 1

3. Индукционно лечение – Atezolizumab + Bevacizumab+Paclitaxel+Carboplatin. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, Atezolizumab в комбинация с Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии

Atezolizumab - 1 200 mg, I.V.

Bevacizumab – 15 mg/kg I.V.

Paclitaxel – 200 mg/m² I.V.

Carboplatin AUC6 I.V.

Повторение през 21 дни (4-6 курса)

Индукционното лечение се последва от поддържащо лечение без химиотерапия, което се прилага до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

4. Поддържащо лечение - Atezolizumab – 1200 mg I.V. + Bevacizumab 15mg/kg I.V.

Повторение през 21 дни.

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.

Cisplatin (Carboplatin) + Gemcitabine ± Bevacizumab
Cisplatin – 75-80 mg/m ² I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1 Gemcitabine – 1200-1250 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 ± Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 (добавя се при неплоскоклетъчен подтип и продължава като поддържаща терапия до прогресия) Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 ± Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 (добавя се при неплоскоклетъчен подтип и продължава като поддържаща терапия до прогресия) Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed (при неплоскоклетъчен подтип)
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1 Pemetrexed – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
MIC
Mitomycin C – 6 mg/m ² I.V., ден 1 Ifosfamide – 3000 mg/m ² I.V. 3-часова инфузия, ден 1 Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Mesna – 600 mg/m ² I.V., ден 1, в часове 0, 4 и 8 от инфузията 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.
Paclitaxel + Gemcitabine
Paclitaxel – 200 mg/m ² I.V., ден 1 Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Vinorelbine
Paclitaxel – 80 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Vinorelbine – 22.5 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Necitumumab** + Gemcitabine + Cisplatin (при плоскоклетъчен подтип в стадий IV)
Necitumumab** – 800 mg I.V., ден 1, 8 Gemcitabine – 1250 mg/m ² I.V. ден 1, 8 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V. ден 1 Повторение през 21 дни.

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

Vinorelbine – 25-30 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15
Повторение през 28 дни.

Gemcitabine – 1250 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

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.

Превключване на Erlotinib – 150 mg P.O. дневно (при тумори с активиращи EGFR-мутации).

Продължаване или превключване на Pemetrexed – 500 mg/m² I.V., ден 1, през 21 дни (при неплоскоклетъчен подтип).

Започване на незабавен Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1, през 21 дни.

Продължаване на Bevacizumab (виж т. V1, 2).

Продължаване на Bevacizumab с добавяне на Erlotinib – 150 mg P.O. дневно (при селектирани болни).

Съчетано химиолъчелечение

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

Монотерапия с Cisplatin
Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1, 8, 29 и 36
Cisplatin + Etoposide
Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1, 8, 29 и 36 Etoposide – 50 mg/m ² I.V., дни 1-5 и 29-33.
Cisplatin + Vinblastine (или Vincristine)
Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., дни 1 и 29 Vinblastine – 5 mg/m ² I.V. седмично, 5 поредни седмици или Vincristine 2 mg TOT I.V. седмично, 5 поредни седмици.

Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Vinorelbine – 15 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Carboplatin
Paclitaxel – 40 mg/m ² I.V., ден 1 Carboplatin – AUC2 I.V., ден 1 Повторение през 7 дни (6 седмици).

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 на G-CSF.

II линия системна терапия

Pembrolizumab – 2 mg/kg I.V., ден 1 (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип с PD-L1-експресия $\geq 1\%$ от туморните клетки). Повторение през 21 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.
Docetaxel + Ramucirumab (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип)
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Ramucirumab – 10 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни. Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Pemetrexed (при неплоскоклетъчен подтип) – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, до прогресия (при EGFR WT тумори, нетретирани с тирозин-киназни инхибитори).
Afatinib – 40 mg P.O. дневно, до прогресия (при плоскоклетъчен подтип, прогресирал след платина-базирана химиотерапия).
Gefitinib – 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при EGFR-мутирани тумори, нетретирани с тирозин-киназни инхибитори).

При прогресия на EGFR-мутирани тумори, третирани на I линия с тирозин-киназни инхибитори, се прилага II линия с платина-базирана химиотерапия.

Crizotinib – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK/ROS1-пренареждане, прогресирали след предшестваща платина-базирана терапия).
Ceritinib** – 750 mg дневно P.O. (при тумори с ALK/ROS1-пренареждане, прогресирали след Crizotinib)
Alectinib** – 2 x 600 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK/ROS1-пренареждане, прогресирали след Crizotinib).
Osimertinib – 80 mg P.O. дневно (при тумори с вторична T790M-мутация).

DocN (при неплоскоклетъчен подтип)

Docetaxel – 75 mg/m ² I.V. 1 ден
Nintedanib** – 2 x 200 mg P.O. дни 2-21 (продължава като поддържаща терапия до прогресия) Повторение през 21 дни.
Nivolumab** – 3 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 14 дни. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност
Atezolizumab – 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни след предшестваща химиотерапия.

Пациенти с EGFR активиращи мутации или ALK-позитивни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия преди да получат Atezolizumab. Повторение през 3 седмици, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.“

III линия системна терапия според предшестващо лечение

Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестваща химиотерапия).
Gefitinib – 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с активиращи EGFR-мутации).
Osimertinib - 80 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с вторична T790M мутация).
Atezolizumab – 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни. като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) след предшестваща химиотерапия.

Пациенти с EGFR активиращи мутации или ALK-позитивни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия преди да получат Atezolizumab. Повторение през 3 седмици, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.“

Дребноклетъчен карцином

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

1. Ограничен стадий (LD)

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

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

2. Разпространен стадий (ED)

Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide
Cisplatin – 75 mg/m ² (Carboplatin AUC6) I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
IP
Irinotecan – 65-80 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 30-40 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Irinotecan + Carboplatin
Irinotecan 175 mg/m ² i.v. в ден 1 Carboplatin AUC=4 i.v. в ден 1 Повтаря се през 3 седмици (4 курса)
CEV

Cyclophosphamide – 1000 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Vincristine – 1.4 mg/m ² (макс. обща доза 2 mg) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
(V)-ICE
Carboplatin 300 mg/m ² i.v. в ден 1 Ifosfamide 5000 mg/m ² i.v. (24 часова инфузия) в ден 1 с Uromitexan уропротекция Etoposide 120 mg/m ² i.v. в ден 1+2 и 240 mg/m ² перорално, в ден 3 или 180 mg/m ² i.v. в ден 1+2 Vincristine 0.5-1.0 mg i.v. в ден 15 или 14 Повтаря се през 3-4 седмици (6 курса)
VIP
Etoposide 75 mg/m ² i.v. в дни 1-4 Ifosfamide 1200 mg/m ² i.v. в дни 1-4 с Uromitexan уропротекция Cisplatin 20 mg/m ² i.v. в дни 1-4 Повтаря се през 3 седмици (4 курса)

II линия химиотерапия

При прогресия до 3 месеца след края на I линия

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

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

Монотерапия с Topotecan – 1.5 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
Монотерапия с Topotecan – 2.3 mg/m ² P.O., дни 1-5 Повторение през 21 дни.

Монотерапия с Amrubicin** – 40 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

При прогресия след повече от 6 месеца от края на I линия. Прилага се режим от I линия.

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

Малигненият мезотелиом е рядко заболяване. Среща се 5 пъти по-често у мъже, което е свързано с приложението на азбест в строителството, военната промишленост, различни производства. Лечението е комплексно. Напоследък съвременни лечебни подходи, като таргетна терапия и имунотерапия, се изпитват прималигнен мезотелиом в рамките на клинични проучвания.

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

Cisplatin + Pemetrexed ± Bevacizumab

Pemetrexed – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 ± Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin
--

Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
--

Pemetrexed + Gemcitabine

Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. (10 минутна инфузия) в ден 8 Gemcitabine 1250 mg/m ² i.v. (30 минутна инфузия) в дни 1 и 8
--

Като монотерапия могат да бъдат прилагани платинови аналози, Doxorubicin и някои антиметаболити (Metothrexate, Pemetrexed).

Като II линия могат да бъдат прилагани Vinorelbine или Gemcitabine.

Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin
--

Cyclophosphamide 500 mg/m ² i.v. в ден 1 Epirubicin 75 mg/m ² i.v. в ден 1 Cisplatin 80 mg/m ² i.v. в ден 1
--

КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

Ракът на хранопровода заема девето място по честота сред онкологичните заболявания, като едновременно с това е шеста най-честа причина за смърт от неоплазия в света. Средната обща 5-годишна преживяемост варира между 15-25%, в Европа достига едва 12%. За разлика от много други злокачествени заболявания, световната честота по заболяемост и смъртност от тази болест постепенно нараства. Най-честите хистологични варианти са плоскоклетъчен и аденокарцином, които общо съставляват близо 90 % от всички случаи на карцином на езофага.

Лечението е комплексно – оперативно, лъчелечение, лъчехимиотерапия, комбинирана химиотерапия, при показания – таргетна терапия.

Неoadювантано химиолъчелечение

Прилага се при селектирани болни с контрол на хемопоезата, вкл. и с подкрепа от G-CSF. Необходимо условие е добро общо състояние (PS).

Cisplatin + Fluorouracil + лъчелечение
Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1, 15 и 29 Leucovorin – 500 mg/m ² I.V. в 2-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36 Fluorouracil – 1000-2000 mg/m ² I.V. в 24-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36. или
Цисплатин+5 Флуороурацил +Лъчелечение
Цисплатин 75 мг/м ² и.в. (30 мин.)1 ден 5 Флуороурацил 1000 мг/м ² и.в.(продължителна инф.) 1-4 ден Повтаря се на 1,5,9, и 13 седмица Лъчетерапия 50,4 Gy в 28 фракции
или Цисплатин+5Флуороурацил + Лъчелечение
Цисплатин 100 мг/м ² и.в.(30 мин.) 1 ден 5 Флуороурацил 1000 мг/м ² и.в.(продължителна инф.)1-4 ден 1 и 5 седмица (радиотерапията започва на д. 29) Лъчетерапия 50,4 Gy в 28 фракции над 5.5 седмици
или
Цисплатин+5Флуороурацил + Лъчелечение
Цисплатин 80 мг/м ² и.в. 1 ден 5 Флуороурацил 1000 мг/м ² и.в.(продължителна инф.) 1-4 ден Да се повтаря всеки три седмици (2 цикъла).
Втори цикъл едновременно с:

Лъчетерапия 35 Gy в 15 фракции над 3 седмици, започващи на. ден 22 За втория цикъл – 4 седмица, дозата на 5 Флуороурацил се намалява на 800 мг/м2
или
Паклитаксел+Цисплатин+Лъчелечение
Паклитаксел 60 мг/м2 и.в.(3ч. инф.) 1,8,15,22 ден Цисплатин 75 мг/м2 и.в.(2ч. инф.)1 ден С подкрепа от GCSF Лъчетерапия 45 Gy във фракции от 1,5 Gy 1-5,8-12,15-19 ден два пъти дневно
или
Паклитаксел+Карбоплатин+лъчелечение
Паклитаксел 50 мг/м2 и.в.(1ч. инф.) 1,8,15,22,29 ден Карбоплатин AUC=2 и.в.(1ч. инф.) 1,8,15,22,29 ден Едновременно с:Лъчетерапия 41,4 Gy във фракции от 1,8 Gy започва от 1ден по 5 фракции седмично

Неодювантна 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.

Адювантна химиотерапия

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

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

Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (4 курса).
Cisplatin + Irinotecan
Cisplatin – 30 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Irinotecan – 85 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни (3 курса).

Химиотерапия при метастатична болест

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

Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin 75 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 mg/m ² I.V. с инфузионен режим, дни 1-4 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Irinotecan
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Irinotecan – 180 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
Irinotecan + Fluorouracil
Irinotecan - 180 mg/m ² I.V., ден 1 Leucovorin – 125 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 400 mg/m ² I.V. болус, ден 1 Повторение през 14 дни
Епирубицин+Цисплатин+5Флуороурацил (ECF) Епирубицин 50 мг/м ² I.V. (болус) 1 ден Цисплатин 60мг/м ² /д I.V. (болус) 1 ден 5-Флуороурацил 200мг/м ² /д I.V. (продълж. инф.) 1-21 ден Повтаря се на 3 седмици

II линия химиотерапия

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.

Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. дни 1, 8 и 15, повторение през 28 дни (до 6 курса).

КАРЦИНОМ НА СТОМАХ

Ракът на стомаха е на шесто място по честота при мъжете (5.5%) и на осмо място при жените (4.1%). Той представлява 4.8 % от всички злокачествени заболявания при двата пола. Засяга по-често мъже в по-напреднала възраст и с фамилна обремененост. Средната възраст на диагностициране е 65-69 години. Мъжете заболяват 2 пъти по-често от жените. Различия съществуват според расата и географското разположение. Така например най-висока е честотата в Източна Азия, Южна Америка и Източна Европа и най-ниска в САЩ и Западна Европа. Лечението е комплексно – оперативно, цитостатична и таргетна терапия в зависимост от биологията на тумора, лъчелечение при показания.

Периоперативна химиотерапия

Прилага се при c/pT2 N+ и c/pT3-4 Nвсяко. Включва неoadювантната химиотерапия с платина и флуоропиримидин (3-4 курса), последвана от хирургично лечение и Cisplatin-базирана адювантна химиотерапия (3-4 курса). Поради това, че приложението на Капецитабин не изисква наличие на централен венозен катетър и е със съпоставима ефикасност спрямо 5-ФУ за лечение на авансирало заболяване, Капецитабин – съдържащи режими също могат да бъдат предложени периоперативно

ECF
Epirubicine – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 200 mg/m ² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 21 дни (3 курса).
DCF
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 750 mg/m ² I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 21 дни (4 курса).
XelOx
Capecitabine – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14 Oxaliplatin – 100-130 mg/m ² I.V. болус, ден 1 Повторение през 21 дни.
Комбинирано Химиолъчелечение
5-FU + folinic acid +лъчелечение
5-FU 425mg/m ² /d i.v. ден 1-5 Folinic acid 20 mg/m ² i.v.ден 1-5

Да се провежда преди цикъл 1 и след цикъл 2 комбинирано химиолъчелечение. Между циклите има 1 месец пауза.

5-FU 400 mg/ m²/d i.v. ден 1-4, 33-35
Folinic acid 20 mg/m² i.v. ден 1-4, 33-35
Radiation 180 cGy/d 5 d / за седмица x 5 тотално 4500cGy

5-FU + folinic acid + cisplatin + лъчелечени
5-FU 2000 mg/ m² i.v. (24 h inf) ден 1 Folinic acid 500 mg/m² i.v. (2 h inf) ден 1 Cisplatin 50 mg/m² i.v. ден 1, 15,29

Провежда се седмично за 6 седмици, последвано от 2-седмична пауза. Първият курс ХТ се провежда преди химиолъчелечението, вторият курс започва 2 седмици след лъчелечението.

45 Gy фракц. x 1.8 Gy 5 дни седмично x 5

5-FU 225 mg/m² i.v. (24h inf) дневно през всички дни на лъчелечение.

Cisplatin + capecitabine + лъчелечение

Cisplatin 60 mg/m² i.v. ден 1
Capecitabine 1000 mg/m² (b.i.d) p.o. ден 1-14
Повтаря се на всеки 3 седмици (2 курса).

Последвано от лъчелечение

45 Gy фракц. x 1.8 Gy/ 5 дни седмично x 5

Capecitabine 825 mg/m²(b.i.d) p.o дневно през всички дни на лъчелечение

Последвано от

Cisplatin 60 mg/ m² i.v. ден 1
Capecitabine 1000 mg/m² (b.i.d) p.o. ден 1-14
Повтаря се на всеки 3 седмици (2 курса).

Химиотерапия при локално авансирала и/или метастатична болест

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

ECF

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

Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.
ELF
Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Leucovorin – 30 mg/m ² I.V., дни 1-3 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 28 дни.
Etoposide + Epirubicine + Fluorouracil
Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Capecitabine + Cisplatin
Capecitabine – 2000 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Cisplatin – 60 mg/m ² 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.

Oxaliplatin + Epirubicin + Fluorouracil
Oxaliplatin – 85 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 300 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.
EOX
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Oxaliplatin – 85 mg/m ² I.V., ден 1 Capecitabine – 1250 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-21 (при селектирани болни дни 1-14) Повторение през 21 дни.
ECX
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Capecitabine – 1250 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 21 дни.
EOF
Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1

Oxaliplatin – 130 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
DCF
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 750 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни
Tegafur/gimeracil/oteracil + Cisplatin
Cisplatin – 75 mg/m ² , ден 1 Tegafur/gimeracil/oteracil – 2 x 25 mg/m ² P.O. дневно (или средно 80 mg дневно), дни 1-21 Повторение през 21 дни (общо до 6 курса).
FCT (при свръхекспресия на HER2)
Fluorouracil – 800 mg/m ² I.V., дни 1-5 или Capecitabine – 2000 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Cisplatin – 80 mg/m ² 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).

II и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином)

Ramucirumab + Paclitaxel
Ramucirumab – 8 mg/kg I.V., дни 1, 15 Paclitaxel – 80 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Irinotecan + Cisplatin
Irinotecan – 65 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Cisplatin – 30 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
FOLFIRI
Irinotecan – 180 mg/m ² I.V. 30-минутна инфузия, ден 1 Leucovorin – 400 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, ден 1 Fluorouracil – 400 mg/m ² I.V. болус, ден 1 Fluorouracil – 2400 mg/m ² I.V. 46-часова инфузия

Повторение през 14 дни.
Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (до 6 курса).
При прогресия след 6 и повече месеца след химиотерапия с платина/флуоропиримидинови режими.
Paclitaxel – 80 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Irinotecan – 150 mg/m ² I.V., дни 1 и 15 Повторение през 28 дни.

ILF/ IF
Irinotecan 80 mg/ m ² i.v.(30-90 мин инф. ден 1 Folinic acid 500 mg/m ² i.v. (1-2 ч инф) ден 1 5-Fu 2000 mg/m ² /d i.v. (22-24 ч инф.) ден 1 Цикълът се повтаря на всеки 6 седмици, последван от 1-2 седмична почивка.
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.

Paclitaxel + Cisplatin
Paclitaxel – 100 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 30 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8-10 mg/m ² I.V., ден 1, през курс Fluorouracil – 800 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

Неoadювантна химиотерапия

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

Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни (4-6 курса).
Gem/Cis
Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. в ден 1 и 15 Cisplatin 25 или 50 mg/m ² i.v. в ден 1 и 15 Повторение през 28 дни
FOLFIRINOX
Oxaliplatina 85 mg/m ² i.v. в ден 1 и 15 Irinotecan 180 mg/m ² i.v. в ден 1 и 15 Calcium folinate 400 mg/m ² i.v. 2-часова инфузия в ден 1 и 15 5 FU 400 mg/m ² i.v. bolus в ден 1 и 15 5 FU 2400 mg/m ² i.v. 46- часова инфузия в ден 1 и 15 Повторение през 29 дни до 6 цикъла Под защитата на GCSF.

II. Адювантна химиотерапия

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

Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни (6 курса).

III. Терапия при нерезектабилна и метастатична болест

Химиотерапия при стадий IIВ и III

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

Съчетано химиолъчелечение при стадий IIВ и III

Gemcitabine – 400 mg/m ² I.V. седмично (7 седмици).
Cisplatin + Fluorouracil

Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1-5, 1-ва и 5-та седмица Fluorouracil – 300 mg/m² I.V., дни 1-5, 6 седмици.
--

Химиотерапия при метастатична болест (стадий IV)

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 Задължителна подкрепа с G-CSF Повторение през 14 дни (6 месеца).

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.
--

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.
--

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.

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.
--

Mayo Clinic (6-8 курса) (виж т. III.A.).

Nab-Paclitaxel + Gemcitabine (препоръчва се при висока SPARC-експресия, корелираща с резистентност към Gemcitabine)

Nab-paclitaxel– 125 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Gemcitabine + Capecitabine
Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Capecitabine – 1500 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 28 дни (6 курса).

II линия химиотерапия

Fluorouracil + Oxaliplatin
Oxaliplatin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Leucovorin – 400 mg/m ² I.V. болус, ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V. едночасова инфузия, ден 1 Повторение през 7 дни (12 курса).
Liposomal Irinotecan** + Fluorouracil
Liposomal Irinotecan** – 70 mg/m ² I.V., ден 1 Leucovorin – 400 mg/m ² I.V. болус, ден 1 Fluorouracil – 2400 mg/m ² I.V. в 46-часова инфузия, ден 1 Повторение през 21 дни.

ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Хепатоцелуларният рак е най-честият първичен тумор на черния дроб. Има бърза еволюция и лоша прогноза. Най-висока е честотата му в Африка и Югоизточна Азия. Честотата му варира в зависимост от разпространението на хепатитните вируси В и С. Мъжете боледуват 3-8 пъти по-често.

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).

Sorafenib – 800 mg P.O. дневно, до прогресия. Epirubicin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Cisplatin + Fluorouracil + Epirubicin
Cisplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Epirubicin – 40 mg/m ² I.V., дни 2 и 3 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Fluorouracil + Vincristine
Cisplatin – 90 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m ² I.V. болус, ден 2 Vincristine – mg/m ² I.V., ден 2 Повторение през 21 дни.

След неоадювантна терапия, довела до операбилност на първичния тумор, следоперативно се прилагат още 4 курса химиотерапия по същия режим. Интраартериална химиотерапия не се препоръчва.

Трансартериална хемоемболизация (TACE)

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

II линия системна терапия

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

БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ

Карциномът на жлъчния мехур представлява 1 до 4% от всички карциноми. Карциномът на жлъчния мехур има особено географско разпространение - често срещан е в Централна и Южна Америка, Северна Индия, Япония, Централна и Източна Европа. Заболяването се среща по-често и в определени етнически групи, като например нативните американски индианци и латиноамериканците. Към настоящия момент единствената алтернатива за радикално лечение на този рак е хирургичната

резекция. Дори и след радикално лечение 5-годишната преживяемост не надвишава 20%.

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

Адjuвантна химиотерапия

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

I линия химиотерапия

Gemcitabin – 800-1000 мг/м ² - 30 мин - 1,8,15 ден Повтаря се на 4 седмици, последвано от 15 дневна пауза
5-ФУ - 500 мг/м ² /д 1-5 ден или 600 мг/м ² - 1,8,15 ден
GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Oxaliplatin – 100 mg/m ² I.V. ден 2 Повторение през 21 дни.
EFC
Epirubicin 50мг/м ² i.v - 1ден Cisplatin 60 мг/м ² i.v - 1ден 5-FU 200 мг/м ² постоянна инф. 24ч. Повтаря се на 3 седмици
PEFG
Cisplatin 40 мг/м ² i.v 1 ден Epirubicin 40 мг/м ² i.v 1 ден 5-FU 200мг/м ² /дн продължителна инфузия i.v 1-28 ден Gemcitabine 600 мг/м ² 1 час i.v 1, 8 ден Повтаря се на 4 седмици

II линия химиотерапия

mFOLFOX6 (прилага се при селектирани пациенти с добър PS)

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

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

КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК

Бъбречноклетъчният карцином (БКК) е рядко срещан тумор, с честота между 3-5% от злокачествените новообразувания у възрастни, включващ и уротелиалния карцином. Той е на седмо място по честота у мъжете и на десето място по честота от всички злокачествени тумори при жените. Най-засегнатата възраст е 55-75 години. При поставяне на диагнозата около 20%-30% от болните са в метастазирал стадий. БКК се среща с около 50% по-често при мъже, отколкото при жени. Възниква обикновено между 6-то и 8-мо десетилетие, като средната възраст е 64 г. Диагностицира се и в доста по-млада възраст. Възможностите на съвременната таргетна терапия промениха съществено лечебните резултати при това заболяване.

Бъбречноклетъчен карцином

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

Алгоритъм за системна терапия на метастазирал БКК в зависимост от рисковата група и предшестващата терапия

Светлоклетъчен бъбречен карцином

Първа линия терапия	Нисък и междинен риск	Висок риск
Стандарт	Sunitinib, Bevacizumab+IFN Pazopanib	Tensirolimus
Опция	Високи дози IL2, Sorafenib, Bevacizumab+ниски дози IFN	Sunitinib, Sorefenib, Pazopanib
Втора линия терапия	След цитокини	След TKI
Стандарт	Axitinib, Sorafenib,Pazopanib	Nivolumab, Cabozantinib
Опция	Sunitinib	Axitinib, Everolimus
Трета линия терапия		
Стандарт	След TKI: Nivolumab, Cabozantinib	След TKI, Nivolumab: Cabozantinib
Опция	Everolimus	Axititnib, Everolimus
Стандарт	След TKI, mTOR: Sorafenib, Nivolumab, Cabozantinib	След TKI, Cabozantinib: Nivolumab

Опция	Други ТКІ	Everolimus, Axititinib

I линия

- Pazopanib – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (при нисък и среден риск по MSKCC).
- Sunitinib – 50 mg P.O. дневно, 28 дни и 14 дни почивка (или 14 дни терапия и 7 дни почивка според поносимост-та), до прогресия (при нисък и среден риск по MSKCC).
- 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 светло-клетъчен.
- Temsirolimus – 25 mg I.V. седмично, до прогресия (при висок риск по MSKCC).
- Interferon-alpha – 3 x 3 mUI до 3 x 9 mUI S.C. седмично.
- 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.
- Epirubicin + Gemcitabine (при несветлоклетъчна хистология със саркоматоидна съставка или произход от уротела на легенчето)
- Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1
- Gemcitabine – 1500 mg/m² I.V., ден 1
- Повторение през 14 дни (до прогресия) (с подкрепа от G-CSF).
- Medroxyprogesterone Acetate – 500 mg P.O. през ден. При пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.
- Megestrol acetate – 160 mg P.O. през ден. При пациенти с изразена коморбидност и/или напреднала възраст.

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.

Преходноклетъчен карцином

Прилагат се цитостатични режими като при карцином на пикочен мехур.

КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

Колоректалният карцином (КРК) при мъжете и жените се нарежда съответно на второ и трето място по честота на онкологичните заболявания, като по този начин съставлява около 10% от общата туморна патология в световен мащаб. Заболяемостта от рак на дебелото черво е по-висока сред мъжкия пол, като съотношението мъже/жени е 1,4/1. Тумори с такава локализация всяка година отнемат живота на повече от 600 000 души (8% от общата онкологична смъртност), което отрежда на КРК четвъртата позиция като причина за смърт, свързана с рак. Рискът от възникване на заболяването нараства с напредване на възрастта, свързан е с редица генетични фактори, с хронични възпалителни заболявания на дебелото черво, от значение е начинът на хранене, употребата на алкохол и др.

Неoadювантно 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.

5-FU + Oxaliplatin +ЛТ

5-FU 250 mg/m²/d i.v. продължителна инфузия по време на ЛТ 1-14Д ,22-35 Д
Oxaliplatin 50mg/m² i.v. 2 часова инфузия 1,8,22,29 Д

ЛТ 50.4 Gy 1.8 Gy- 5 дни в седмицата-28 фракции

Mitomycin C – 8-10 mg/m² I.V., в дните на лъчелечение (средство на избор при анален карцином)

± Fluorouracil.

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 (MSI-L/pMMR), илеус, перфорация, изследвани по-малко от 12 лимфни възли, съдова и периневрална инвазия, високи нива на СЕА. При карцином на право черво се прилага в стадий II и III.

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/m ² I.V., дни 1-5 Fluorouracil – 425 mg/m ² I.V. болус, дни 1-5 Повторение през 28 дни.
De Gramont (6-12 вливания, 3-6 курса)
Leucovorin – 200 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2 Fluorouracil – 400 mg/m ² I.V. болус, дни 1 и 2 Fluorouracil – 600 mg/m ² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2 Повторение през 14 дни.
FOLFOX4 (6-12 вливания, 3-6 курса)
Oxaliplatin – 85 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, ден 1 Leucovorin – 200 mg/m ² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2 Fluorouracil – 400 mg/m ² I.V. болус, дни 1 и 2 Fluorouracil – 600 mg/m ² 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/m ² I.V. болус Повторение през 21 дни.
Capecitabine – 2500 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни (4-8 курса).
Вторична превенция при стадий I-III
Acetylsalicylic acid – 200 mg P.O. дневно.

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., ден 1

Повторение през 14 дни.

FOLFOX4 ± Bevacizumab FOLFOX4 (виж т. II)

± 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.

FOLFOX4 + Cetuximab (при тумори с RAS WT) Oxaliplatin – 85 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, ден 1

Leucovorin – 200 mg/m² I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2 Fluorouracil – 400 mg/m² I.V. болус, дни 1 и 2

Fluorouracil – 600 mg/m² I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2

Повторение през 2 седмици

+ Cetuximab – 400 mg/m² I.V. последвано от 250 mg/m² I.V. седмично, или 500 mg/m² I.V. ден 1

Повторение през 14 дни.

FOLFOX6

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

Fluorouracil - 2400 mg/m² I.V. 46-часова инфузия

Повторение през 14 дни.

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.

FOLFIRI + Cetuximab (при тумори с RAS WT; режим на избор при тумори с първична локализация в ляв колон) 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.

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.

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.

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.

IFL ± Bevacizumab
Irinotecan – 125 mg/m ² I.V., дни 1, 8, 15 и 22 Leucovorin – 20 mg/m ² I.V., дни 1, 8, 15 и 22 Fluorouracil – 500 mg/m ² 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.

CapeOX ± Bevacizumab
Oxaliplatin – 130 mg/m ² I.V., ден 1 Capecitabine – 2000 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 + Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

CapIRI ± Bevacizumab
Irinotecan – 200-250 mg/m ² I.V., ден 1 (80 mg/m ² I.V., дни 1 и 8) Capecitabine – 1500-2000 mg/m ² 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.

Capecitabine – 2500 mg/m ² P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни

Cetuximab- и Irinotecan-базирани режими

Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8 mg/m ² I.V., ден 1 (през 42 дни)

Fluorouracil – 425 mg/m² I.V., дни 1-5 (през 3 седмици).
 Поддържаща терапия
 Назначава се при метастатичен колоректален карцином без прогресия след I линия.

Capecitabin + Bevacizumab

Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V. ден 1 Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. ден1- 14 Повторение през 21 дни, до прогресия.

Bevacizumab + 5FU/

Bevacizumab – 5 mg/kg 30 -90 мин. i.v. ден 1

Leucovorin 200 mg/m² i.v., 2 часова инфузия, дни 1 и 2

Fluorouracil 600 mg/m² i.v. , 22-часова инфузия, дни1 и 2 Повторение на 2 седмици

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

II линия химиотерапия

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

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

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.

FOLFIRI + Panitumumab (при тумори с RAS WT) FOLFIRI (виж т. IV.9)

Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ден 1
 Повторение през 14 дни.

FOLFIRI + Afibercept (след Oxaliplatin-базирана I линия) FOLFIRI (виж т. IV.9)

Afibercept – 4 mg/kg I.V.
 Повторение през 14 дни.

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.
Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8 mg/m ² I.V., ден 1 (през 42 дни) Fluorouracil – 425 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
Cetuximab (при тумори с RAS WT, след Oxaliplatin- или Irinotecan-базирана I линия) – 250 mg/m ² I.V. седмично или 500 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 14 дни.

При синхронни и метакронни чернодробни метастази се провежда предоперативна химиотерапия с цел конверсия към резектабилност. Предпочита се 4-месечно приложение на FOLFOX4.

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.

Panitumumab (при тумори с RAS WT) – 6 mg/kg I.V., през 14 дни.

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.

Regorafenib** – 160 mg P.O. дневно, дни 1-21

Повторение през 28 дни.

Trifluridine/tipiracil* – 2 x 35 mg/m² (не повече от 80 mg на доза) P.O. дневно, дни 1-5 и 8-12

Повторение през 28 дни.

Прилагат се монотерапии или различни комбинации с Capecitabine, Mitomycin C, Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan.

КАРЦИНОМ НА АНУС

Лъчехимиолечение при локализиран карцином

Fluorouracil + Mitomycin C

Fluorouracil – 500-1000 mg/m ² I.V., продължителна инфузия, дни 1-4 и 29-32 Mitomycin C – 10 mg/m ² I.V. болус, дни 1 и 29.
Mitomycin C + Cisplatin + 5-FU + ЛТ
Mitomycin C 12 mg/m ² i.v. обща доза 20 mg ден 1 Cisplatin 60 mg/m ² i.v. 1 -29 Д 5-FU 1000 mg /m ² /d i.v. продължителна инфузия 1-4 ден на 1 седмица и 29-32 ден ЛТ 50.4 Gy 28 дни
Mitomycin C + Cisplatin + ЛТ
Cisplatin 25 mg/m ² i.v 1,8,15,22 Д Mitomycin C 10 mg/m ² i.v. 1Д ЛТ 36 Gy 20 фракции
След 2 седмици последвано от Cisplatin 25 mg/m ² i.v. 43,50,57 Д Mitomycin C 10 mg/m ² i.v. 43Д ЛТ 23.4 Gy 13 фракции

Химиотерапия при метастатична болест

Cisplatin + Fluorouracil
Fluorouracil – 500-1000 mg/m ² I.V., дни 1-5 Cisplatin – 100 mg/m ² 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/дребноклетъчен, мултиплена ендокринна неоплазия тип 1 и тип 2, Merkel-клетъчен карцином и невроендокринен с неизвестен произход.

Лекарственото лечение на метастазиралите НЕТ се определя от прогностичните характеристики на тумора. Изборът на терапията зависи от степента на туморна диференциация (G), пролиферативната активност (Ki 67%) и степента на разпространение на метастатичния процес (туморния обем).

При радикално оперирани тумори без образни и биохимични данни за персистенция не се провежда адювантно лечение. При високодиференцираните (G1) тумори биотерапията със соматостатинови аналози (ССА) Октреотид - Sandostatin LAR, както

и с Lanreotide, Lanreotide Autogel (нерегистрирани в България) е лечение като монотерапия при бавнонарастващи тумори в метастатичен стадий. Соматостатиновите аналози с бързо действие и удължено освобождаване са основни при лечението на карциноидния синдром и в случаите на предоперативна подготовка на функциониращи НЕТ. В случаите на ранна прогресия (≤ 6 мес.) химиотерапията е основен метод на избор. Комбинираната биологична терапия (Sandostatin LAR) и таргетна терапия се предпочита при тумори с по-бавна прогресия.

Химиотерапията се препоръчва при метастазирани НЕТ G2 и НЕТ G3, независимо от локализацията и при Ki 67% над 2% .

Не се препоръчва при класическите карциноиди G1 поради терапевтичен отговор под 15%.

Таргетните терапии също намират приложение в системното лечение на НЕТ. Клинична ефективност тук са показали mTOR инхибиторът Everolimus и мултикиназният инхибитор Sunitinib.

Химиотерапия при неметастатична болест

Карциноидни тумори

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

Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide
Cisplatin – 60 mg/m ² (Carboplatin AUC4-5) I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

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

О-Р-DDD (Mitotane, lysodren) – 2 g P.O. дневно, увеличаване до 4-6 g P.O. дневно (минимум 3 месеца); при хормо- ноактивни тумори с прояви на симптоматика.

Феохромоцитом/параганглиом

Не се провежда химиотерапия.

Нискодиференцирани тумори или дребноклетъчен (небелодробен) карцином

След хирургия или при неоперабилен тумор се прилага химиотерапия като за дребноклетъчен 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.

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 1

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

Ketoconazole – 200-450 mg P.O. дневно до 1200 mg дневно.

O-P-DDD (Mitotane, lysodren) – 2 g P.O. дневно, увеличаване до 4-6 g P.O. дневно при мониториране на плазмени-те нива (минимум 3 месеца).

Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2

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

Химиотерапия при метастатична болест

Карциноидни тумори

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).

Монотерапия с Everolimus** – 10 mg P.O. дневно (при карциноидни тумори с белодробен произход).

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

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

FDE

5-Fu 500 mg/m² i.v. 1 до 3 ден

Dacarbazine 200 mg/m² i.v. 1 до 3 ден Epirubicin 30 mg/m² i.v. 1 до 3 ден

През 3 седм. макс. 9 курса

Capecitabine.

Temozolomide.

Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт

Монотерапия с Octreotide LAR – 30 mg I.M., през 28 дни (при чревни тумори).

Монотерапия с Everolimus – 10 mg P.O. дневно (при невроендокринни тумори с панкреасен или чревен произход).

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.

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.

Everolimus – 10 mg P.O. дневно, до прогресия.

Octreotide LAR + Everolimus

Octreotide LAR – 30 mg I.M.

Everolimus – 10 mg P.O. дневно, дни 1-28

Повторение през 28 дни.

Everolimus – 10 mg P.O. дневно.

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.

Capecitabine.

Втора линия при метастатични невроендокринни тумори

Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза

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

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.

O-P-DDD (Mitotane, lysodren) – 2 g P.O. дневно, увеличаване до 4-6 g P.O. дневно при мониториране на плазмените нива (минимум 3 месеца).

Повторение през 28 дни.

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.

Нискодиференцирани тумори или дребноклетъчен (небелодробен) карцином

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

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

Европа е сред регионите с най-висок брой нови случаи от овариален карцином в света. Заболяемостта е по-висока в източните и северни Европейски страни, най-ниска е в южноевропейските.

У нас овариалният карцином (ОК) е също шести по честота сред злокачествените тумори при жени. Овариалният карцином е водеща причина за смърт от злокачествени заболявания на женските гениталии. В България около 421 жени умират годишно с тази диагноза. Петгодишната преживяемост по стадии е съответно: 90% - I ст, 70% - II ст, 39% - III ст., 17% - IV ст. За съжаление около 64% от болните у нас се диагностицират в авансирал стадий.

С навлизането на PARP-инхибиторите в клиничната практика, възможностите на лекарственото лечение при този злокачествен тумор се подобриха значително.

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

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

Неoadювантна химиотерапия

Назначава се при FIGO стадий IIIc и IV.

Carboplatin + Paclitaxel Carboplatin – AUC4-6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Paclitaxel 175 mg/m² iv. 3ч. Инф ден 1 Carboplatin AUC 4-6 iv. ден 1

Bevacizumab 15 мг/кг i.v. ден 1

Carboplatin + Docetaxel (при непоносимост към Paclitaxel) Carboplatin – AUC 4-6 I.V., ден 1

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

Адювантна химиотерапия

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

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

Повторение през 21 дни (4-6 курса).

При стадий IC и IIA (6 курса)

В тази категория се включва и хистология на светлоклетъчен карцином.

Монотерапия с Carboplatin AUC6 I.V. (Cisplatin – 100 mg/m²) I.V.

Повторение през 3 седмици.

Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 I.V. (Cisplatin – 75 mg/m ² I.V.), ден 1 Paclitaxel – 175 (135 mg/m ²) mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CP
Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 2 Повторение през 21 дни.

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

CarboC
Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

I линия химиотерапия

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

Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 (Cisplatin – 75 mg/m ²) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² 3-часова инфузия, ден 1 (или седмично приложение на Paclitaxel – 80 mg/m ²) Повторение през 21 дни.

Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 (лечението с Bevacizumab продължава 15 месеца) Повторение през 21 дни (6 курса).

Монотерапия при болни с противопоказания за таксани:

- Cisplatin – 100 mg/m² I.V. през 21 дни.
- Carboplatin AUC6 I.V. през 21 дни.
- Cyclophosphamide – 100-150 mg P.O. дневно, дни 1-25, през 28 дни.

II линия химиотерапия

При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща paclitaxel

Прилага се същият режим.

При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща Paclitaxel

Cisplatin + Paclitaxel (виж т. II).

Carboplatin + Gemcitabine
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1 Gemcitabine – 800 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.

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

Carboplatin + Gemcitabine + Bevacizumab
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1 Gemcitabine - 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Bevacizumab - 15 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (до прогресия).
Etoposide + Epirubicin
Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Epirubicin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Ifosfamide + Paclitaxel
Ifosfamide – 1500 mg/m ² 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.

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.

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.

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.

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.

При прогресия на болестта под 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-базирани режими и/или Paclitaxel, могат да се включват и лекарствени продукти под форма на монотерапия, без съществена разлика в ефективността, но с разлика в токсичния профил.

При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща Paclitaxel

Topotecan – 1-1.5 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 21 дни.

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.

Etoposide – 100 mg/m² I.V., дни 1-5
Повторение през 28 дни.

Cyclophosphamide – 100-150 mg P.O. дневно, дни 1-25
Повторение през 28 дни.

Vinorelbine – 25 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Gemcitabine – 800-1250 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 (15) Повторение през 28 дни.
Topotecan + Bevacizumab
Topotecan – 4 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Bevacizumab – 10 mg/kg I.V., дни 1 и 15 Повторение през 28 дни (до прогресия).
Carboplatin + Doxorubicin (PLD)**
Carboplatin AUC5 I.V., ден 1 PLD** 30 mg/m ² , ден 1 Повторение през 28 дни (6 цикъла).

КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

В развитите страни ракът на матката е най-често срещаното гинекологично злокачествено заболяване. Ежегодно в Европейския съюз се регистрират около 100 000 нови случая с ендометриален карцином. Повече от 90% от случаите с рак на ендометриума се диагностицират при жени над 50-годишна възраст, със средна възраст при диагностициране 63-години. Около 4% от жените с рак на ендометриума са по-млади от 40 години и много от тях все още желаят да запазят своята фертилност. По-голямата част от случаите с ендометриален рак се диагностицират рано (80% в стадий I), с 5-годишна преживяемост над 95%.

Основен лечебен метод е хирургичният – лапарохистеректомия с двустранна аднексектомия. Лъчелечението има водеща роля като адювантен метод в терапевтичното поведение при рака на маточното тяло. Стадият на заболяването определя обема на лъчелечението и използваната техника.

Добавянето на адювантна химиотерапия към назначено лъчелечение при ендометриоиден тип карцином III стадий, подобрява статистически значимо свободната от прогресия преживяемост и общата 5-годишна преживяемост.

При неоперабилен локално авансирал карцином и при метастазирало заболяване водеща роля има системното лекарствено лечение.

Адювантна химиотерапия

Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel

Carboplatin AUC4-6 (Cisplatin – 60 mg/m ²) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни
--

Химиотерапия при метастатична болест

Epirubicin + Cisplatin
Epirubicin – 60 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни
Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 (Cisplatin – 60 mg/m ²) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни
Ifosfamide/Mesna + Cisplatin
Ifosfamide – 2000 mg/m ² I.V., ден 1, 12-часова инфузия Mesna – 800 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на Ifosfamide Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).

Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани.

Лекарствени комбинации, прилагани при карциносаркоми

Paclitaxel + Carboplatin
Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. D1 Carboplatin AUC 6 i.v. D1
Paclitaxel + Ifosfamid
Paclitaxel 135mg/m ² i.v. за 3 часа D1 Ifosfamide 1.6g/m ² /D i.v. (редуцирана до 1.2g/m ² / ако пациентът е получил предварително лъчетерапия) D1-3. Повторение на 3 седмици до 8 цикъла.
Cisplatin + Ifosfamide
Cisplatin 20mg/m ² /D i.v. + Ifosfamide 1.5g/m ² /d i.v. за 1 час D1-4 Mesna 120mg/m ² i.v. bolus за 15 минути (натоварваща доза) D1 Mesna 1.5g/m ² /d продължителна инфузия D

1-4
Cisplatin
Cisplatin 50 mg/m ² i.v. D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Carboplatin
Carboplatin 400 mg/m ² i.v./D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Paclitaxel
Paclitaxel 110–200mg/m ² i.v. D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Topotecan
Topotecan 1.2–1.5mg/m ² /d i.v. D 1-5 Повторение на всеки 3 седмици.
Docetaxel - Прилага се при противопоказания за лечение с Paclitaxel
Docetaxel 36mg/m ² за 1 час, i.v. D1,8, и 15 Повторение на всеки 4 седмици.
Ifosfamide
Ifosfamide 2g/m ² /d i.v. + Mesna 2g i.v. в началото 15 минути преди инфузията на Ifosfamide - D1 - 3 Повторение на 3 седмици .

Хормонотерапия

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

Медрохпрогестерон Ацетат – 1000 mg P.O. дневно (10 дни насищане); след това – 500 mg P.O. 3 пъти седмично – самостоятелно или в комбинация с Тамоксифен – 40 mg P.O. дневно.

Саркоми на маточното тяло

Маточните саркоми обхващат по-малко от 1% от злокачествените гинекологични заболявания и от 2% до 5% от всички злокачествени заболявания на матката. Лечението при локализирано заболяване е оперативно. Лъчелечението не е стандарт – провежда се само при определени показания. Локално авансиралите, неоперабилни, както и метастазиралите тумори подлежат на системно лекарствено лечение – хормонална терапия при определени хистологични типове и цитостатично лечение. Цитостатичното лечение не се различава съществено от това при останалите мекотъканни саркоми.

Leiomyosarcoma

1. Gemcitabine 900mg/m² i.v. за 90 минути D 1 и 8 , следван от Docetaxel 100mg/m² i.v. за 60 минути - D8, следван от

Гранулоцитен колонио-стимулиращ фактор (G-CSF) 150µ/m² s.c. D 9-15 или

Pegfilgrastim 6mg s.c. D 9 или 10.

Повторение на 3 седмици до прогресия или проява на токсичност.

Пациенти, получили предварително лъчетерапия за таза, получават дози Gemcitabine 675mg/m² i.v. и Docetaxel 75 mg/m² i.v.

2. Doxorubicin 50mg/m² за 15 минути D1 ,последван от Ifosfamide 5g/m² чрез 24 часова инфузия i.v. с

Mesna 6g/m² в 36 часова инфузия i.v.

Повторение на 3 седмици.

3. Doxorubicin 60 mg/m² i.v. D1

Dacarbazine 750mg/m² i.v. чрез инфузия за 96 часа D1 до 4 Повторение на 3 седмици.

4. Gemcitabine 10mg/m²/мин i.v. за 180 минути D 1, последван от Dacarbazine 500mg/m² i.v. за 20 минути всеки 2 седмици до общо 12 цикъла. Повтаря се на всеки 2 седмици до общо 12 цикъла.

5. Vinorelbine 25mg/m² i.v. за 10 минути D 1 и 8, последвано от Gemcitabine 800 mg/m² i.v. за 90 min.

Повторение на 3 седмици. Монохимиотерапия

Ifosfamide 2g/m²/d i.v. + Mesna 2g i.v в началото 15 минути преди инфузията на Ifosfamide - D1-3.

Повторение на 3 седмици .

7. Dacarbazine 1200 mg/m² i.v. за 20 минути - D1

Повторение на 3 седмици до максимум 8 цикъла.

8. Doxorubicin 75mg/m² i.v. bolus - D 1 Повторение на 31 дни.

9. Epirubicin 75mg/m² i.v. bolus - D1 Повторение на 3 седмици.

10. Gemcitabine 1,000mg/m² i.v. D 1, 8 и 15 Повторение на 4 седмици.

Ifosfamide 1.5gm/m² i.v. ежедневно с Mesna D 1 до 5

11. Vinorelbine 30mg/m² D 1 и 8 Повторение на 3 седмици.

12. Docetaxel 36 mg/m² i.v. за 1 час D 1, 8, и 15 Повторение на 4 седмици.

ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

Гестационната трофобластна болест обединява група заболявания, свързани с тумори, които се развиват от трофобластни клетки в плацентата по време на бременността. Независимо от ниската си честота – по-малко от 1% от гинекологичните тумори, тя представлява значителен интерес поради много добрите лечебни резултати у млади жени в репродуктивна възраст. Четирите вида на гестационна трофобластна болест включват: пълна мола хидатитоза - при нея не се наблюдават плодни и плацентарни части, частична мола хидатитоза, които съответно се разделят на неинвазивна и инвазивна мола, и хориокарцином. Инвазивната мола е пълна мола – има деструктивен строеж и инвазира мускулния слой на маточната стена.

Хориокарциномът е рядък агресивен тумор, произхождащ от трофобластния епител. Най-чест е до 35 г. възраст. Често преди него е имало гроздовидна бременност, плацентарни трофобластни тумори и епителоидни трофобластни тумори, които са инвазивни и са наричани Гестационна трофобластна неоплазия (GTN). Честотата на мола хидатитоза е по-малко от 10 на 1000 бременности.

Съгласно препоръките на FIGO, след евакуиране на мола хидатидоза, диагнозата GTN (гестационна трофобластна неоплазия) се поставя при:

задържане стойностите на бета ЧХГ (HCG – човешки хориогонадотропин) на едно ниво над 3 седмици покачване с над 10% на стойностите на бета ЧХГ в рамките на 2 -4 седмици;

задържане на стойности на бета ЧХГ над нормата 6 месеца след евакуация на молата;

хистологично доказан хориокарцином, плацентарен трофобластен тумор, или епителоиден трофобластен тумор далечно метастазиране.

В допълнение към анатомичното стадиране се прилага точкова система, включваща 19 прогностични фактора за оценка на риска и прогнозиране отговора към химиотерапия.

Пациентки с по-малко от 7 точки имат нисък риск от развитие на резистентност към лечението и обикновено се постига ремисия с монотерапия. Високорисковите болни подлежат на комбинирано лечение. Най-голяма тежест има нивото на бета ЧХГ, туморният размер, броят и локализацията на метастазите.

Модифицирана прогностична точкова система на СЗО, адаптирана към FIGO

Рисков фактор	Точки 0	Точки 1	Точки 2	Точки 4
Възраст	< 40у	≥40у	–	–
Предшестваща бременност	мола	Аборт	Term	–
Месеци от началото на бременността	< 4	4-6	7-12	>12
Предлечебни ст-ти на hCG*	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Най-голям туморен р-р /вкл.матката/	< 3 cm	3-4 cm	≥5 cm	–
Метастази	Бял дроб	Слезка, бъбреци	ГИ тракт	Черен дроб мозък
Брой метастази	–	1-4	5-8	>8
Неуспех от предшестваща ХТ	–	–	монотерапия	≥2 цитостатика
*hCG = human chorionic gonadotropin				

Резултат 0-6 = нисък риск Резултат ≥7 = висок риск

Химиотерапията е най – ефективният метод на лечение при болните с GTN. Процентът на излекуване достига 100 % при нискорисковите и 80-90 % при високорисковите пациентки.

Лечение при нисък риск

Metothrexate – 40 mg/m² I.M. седмично, до нормализиране на hCGT.

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).

Лечение при висок риск

ЕМА–СО

Metothrexate – 100 mg/m² I.V. еднoчасова 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).

Спасителна химиотерапия при високорискови пациенти

ЕР-ЕМА

ЕР

Etoposide 150mg/m² i.v. 30 мин. инф. ден 1 Cisplatin 3x25mg/m² i.v. 4 ч. инф. ден 1

ЕМА

Etoposide 100mg/m² i.v. 30 мин. инф. ден 1 Methotrexate 300mg/m² i.v. 12 ч. инф ден 1
Dactinomycin 0,5 mg i.v. болусден 1

Ca folinate 15 mg 2X дн р.о/и.м през 12ч ден 1 и 3 начало - 24ч. след началото на метотрексата.

Алтернативно приложение на двете комбинации през седмични интервали.

ТР/ТЕ

ТР

Paclitaxel 135 mg/m² i.v. , 3-часова инфузия ден 1

Cisplatin 60 mg/m², 3-часова инфузия ден 1

Алтерниращо приложение с:

ТЕ

Etoposide 150 mg/m² i.v. 1-часова инфузия ден 15

Paclitaxel 135 mg/m² i.v. , 3-часова инфузия ден 15

Лечението се преустановява при нормализиране на бета ЧХГ за 8 седмици.

КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

Ракът на маточната шийка е на четвърто място по честота при жените и представлява 7.2% от всички злокачествени заболявания при тях. Заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка се увеличават с 2.6% и с 1.7% средногодишно, съответно. Заболяемостта нараства с напредване на възрастта след 25 години и достига своя пик при 50- 54 годишните жени.

Неoadювантна 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 седмично, 4-6 седмици). При неоперабилни болни се провежда също съчетано химиолъчелечение.

При метастатична болест се прилага самостоятелна химиотерапия.

Cisplatin (Carboplatin) + Paclitaxel + Bevacizumab
Cisplatin – 50 mg/m ² (Carboplatin AUC5) I.V., ден 1 Paclitaxel – 135-175 mg/m ² I.V., ден 1 Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, до прогресия.
BOMP
Bleomycin – 15 mg I.V. в 96-часова инфузия Vincristine – 1 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V., ден 2 Mitomycin C – 8 mg/m ² I.V., ден 4 (през 42 дни) Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Ifosfamide
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Ifosfamide – 2000 mg/m ² I.V., дни 1-3 Mesna – 400 mg/m ² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на Ifosfamide

Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Etoposide
Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., ден 1-3 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., ден 1-3 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabine
Cisplatin – 30 mg/m ² I.V., ден 1 и 8 Gemcitabine – 800 mg/m ² I.V., ден 1 и 8 Повторение през 28 дни.
Fluorouracil + Mitomycin C
Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-3 Mitomycin C – 8 mg/m ² I.V., през 42 дни Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Topotecan
Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Topotecan – 0.75 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab
Topotecan – 0.75 mg/m ² I.V., ден 1-3 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, до прогресия
Bleomycin + Ifosfamide + Cisplatin
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 1 и 8 Ifosfamide – 1000 mg/m ² I.V., дни 1-3 Mesna – 400 mg/m ² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на Ifosfamide Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

Cisplatin

Cisplatin 50 до 75 mg/m² i.v. ден 1 Повторение през три седмици

Carboplatin

Carboplatin AUC 5–6 за около 60 мин. i.v. ден 1

Повторение през 21 или 28 дни до прогресия или токсичност

Paclitaxel монотерапия

Paclitaxel 250mg/m ² i.v за 3 часа след стандартна подготовка с Дексаметазон, H1 и H2 блокер

Повторение през 21 или 28 дни до прогресия или токсичност

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

Съчетано химиолъчение

Прилага се неoadювантна, адювантна и I линия химиотерапия (при метастатична болест).

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

ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ВАГИНА

Злокачествените тумори на вагината биват първични и метастатични от съседни или далечни органи. Първичните произхождат единствено от влагалището, без участието на portio vaginalis colli uteri проксимално или вулвата дистално. Приблизително 80% от злокачествените вагинални неоплазии са метастатични, предимно от злокачествени тумори на шийката на матката или ендометриума. Карциномите на влагалището са редки тумори, представляват около 1% от злокачествените тумори на женските полови органи. Лечението е комплексно, с приоритет на хирургичното и лъчелечение. Цитостатична терапия се прилага при дисеминация на заболяването в далечни органи или (по-рядко) при локално авансирал неоперабилен тумор. Лекарствените комбинации се припокриват с тези, прилагани при карцином на маточната шийка.

Cisplatin

Cisplatin 50 или 100mg/m ² i.v. (1 часова инфузия) 1 ден Повторение на всеки 3 седмици
--

Cisplatin + Vinorelbine

Cisplatin 80mg/m ² i.v. ден 1 Vinorelbine 25 mg/m ² i.v. ден 1 и 8 Повторение на всеки 3 седмици
--

Cisplatin + лъчелечение

Cisplatin 40mg/m ² (максимум 70 mg/m ²) i.v. седмично заедно с лъчетерапия - фракции 1,8Gy/d в d 1-5 (максимум за 7 седмици), до ООД 57,6 Gy в 32 фракции за обемно заболяване
Cisplatin + 5-FU
Cisplatin 4 mg/m ² /d i.v. - продължителна инфузия D 1 до 4 5FU 250 mg/m ² /d i.v. - продължителна инфузия D 1 до 4 Повторение ежеседмично (x4) плюс симултанна лъчетерапия 40-50 Gy, 2Gy на фракция.

ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ВУЛВАТА

Злокачествените новообразувания на вулвата са сравнително рядко срещани заболявания (3-5% от гениталиите карциноми), като средната възраст на болелите е 65 години и едва 5% от пациентите са във възраст преди менопауза. Големите срамни устни са най-честото място на изява на вулварния карцином и съставляват около 50% от случаите. Обхващането на малките срамни устни е около 15% - 20% от случаите. Клиторът и Бартолиновите жлези са по-рядко ангажирани. Около 90% от вулварните карциноми са плоскоклетъчни.

Препоръчителни лекарствени продукти и комбинации от тях за лечение на рак на вулвата

Включват се различни комбинации от 5-флуороурацил (5-FU), цисплатин, митомицин-С, или блеомицин, екстраполирани от режими, използвани за анален или плоскоклетъчен рак на шийката на матката (виж там), както и:

Cisplatin
Cisplatin 50 или 100mg/m ² i.v. (1 часова инфузия) ден 1 Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin 80 mg/m ² i.v. ден 1, Vinorelbine 25 mg/m ² i.v. ден 1 и 8 Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + лъчелечение
Cisplatin 40mg/m ² (максимум 70 mg/m ²) i.v. седмично заедно с лъчетерапия - фракции

1,8Gy/d в d 1-5 (максимум за 7 седмици), до ООД 57,6 Gy в 32 фракции за обемно заболяване.

Cisplatin + 5-FU

Cisplatin 4 mg/m²/d i.v. - продължителна инфузия D 1 до 4

5FU 250 mg/m²/d i.v. - продължителна инфузия D 1 до 4

Повторение ежеседмично (x4) плюс симултанна лъчетерапия 40-50 Gy, 2Gy на фракция.

КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

Това е заболяване предимно при възрастни мъже - между 60 и 80-годишна възраст, средна възраст 73 г. Налице са особености в географското разпределение на заболяването – по-често се среща в страните от Средиземноморския регион, както и в някои райони на САЩ, където шистозомиазата е по-разпространена. Среща се по-често у бели индивиди, отколкото у черни или азиатци. В Европейския съюз заболяемостта е 19.5/100 000 годишно, смъртността – 7.9/100 000 годишно, като 75% от болните са над 65 г. възраст.

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.

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 – 50mg.

При нисък риск след one shot терапията се прилага адювантна интравезикална терапия с Mitomycin C – 20 mg или с Epirubicin – 50 mg, включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за Epirubicin) ежемесечни апликации.

При среден и висок риск след one shot терапията се прилага адювантна интравезикална терапия с Mitomycin C – 40 mg или с Epirubicin – 50 mg, включваща 6 ежеседмични, последвани от 10 (6 за Epirubicin) ежемесечни апликации.

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).

Химиотерапия при инвазивен карцином

Прилага се неoadювантна, адювантна и I линия химиотерапия (при метастатична болест).

M-VEC
Metothrexate – 30 mg/m ² I.M., дни 1, 15 и 22 Vinblastine – 3 mg/m ² I.V., дни 1, 15 и 22 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m ² I.V. ден 1 Повторение през 28 дни.
GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
MVC
Metothrexate – 30 mg/m ² I.M., дни 1 и 8 Vinblastine – 4 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 2 Повторение през 28 дни.
Epirubicine + Etoposide
Epirubicine – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., ден 1-3 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Cisplatin
Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/ m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Gemicitabin + Paclitaxel
Gemicitabin – 1000 mg/m ² I.V., ден 1, 8 Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Carboplatin AUC6 I.V. Повторение през 21 дни.
ITP

Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. в ден 1 Cisplatin 70 mg/m ² i.v. в ден 1 Ifosfamide 1500 mg/m ² /дневно i.v. в дни 1-3, с Uromitexan уропротекция Повтаря се през 3-4 седмици (с G-CSF подкрепа) (максимален брой 6 курса)
Gemcitabine + Carboplatin + Docetaxel (GCD)
Gemcitabine 1000 mg/m ² i.v. в дни 1 и 8 Carboplatin AUC = 5 i.v. в ден 1 Docetaxel 70 mg/m ² i.v. в ден 1 Повтаря се през 3 седмици

I линия системна терапия

Pembrolizumab 200 мг IV през 21 дни

- като монотерапия е показан за лечение на 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 ,до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност

Atezolizumab – 1200 mg I.V., ден 1 (При пациенти, които се считат неподходящи за лечение с цисплатин и чиито тумори имат PD-L1 експресия $\geq 5\%$). Повторение през 3 седмици, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

II линия системна терапия

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

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

В България простатният карцином (ПК) е на второ място след рака на белия дроб и представлява 17.0% от всички злокачествени заболявания при тях. ПК е петата най-честа причина за смърт при мъжете в света (WHO 2016).

За последните 30 години в България честотата е нараснала от 9/100 000 за 1981г. на 21.73 /100 000 за 2013г. През 2013 г. се наблюдава рязък скок на заболяемостта, наблюдаван през предходните две години, най-вероятно дължащ се на подобрена диагностика.

Лечение на локализиран карцином – T1-2

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

Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0

- Неоадювантна хормонотерапия. Липсва доказана ефективност. Включва кастрация (с LHRH-агонист или хирургична) ± антиандроген в течение на 3-5 месеца преди дефинитивно лечение.
- Адювантна хормонотерапия. Провежда се след дефинитивно лъчелечение в продължение на 18 месеца.
- Адювантно лъчехормонолечение. Провежда се след радикална простатектомия. Хормонотерапията (LHRH-агонист ± антиандроген) стартира незабавно след хирургията и 3 месеца преди лъчелечението; продължава до 18 месеца.
- 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.

Лечение на хормоночувствителна метастатична болест

Назначават се андроген-потискаща терапия (ADT), включваща хирургична или фармакологична кастрация с LHRH-агонист.

При прогресия се назначават антиандрогени за максимална андрогенна блокада, т.е. към LHRH-агониста се добавя антиандроген (нестероиден или стероиден) от първа генерация:

Bicalutamide – 50 mg P.O. дневно.

Flutamide – 3 x 250 mg P.O. дневно.

Ciproterone – 300 mg I.M. (през 10 дни) или от 2-6 x 50 mg P.O. дневно.

Максимална андрогенна блокада се препоръчва при висцерални метастази:

хирургична кастрация + нестероиден антиандроген (Bicalutamide или Flutamide);

LHRH-агонист + нестероиден антиандроген (Bicalutamide или Flutamide).

Abiraterone acetate (+ Prednisolone) + ADT. Назначава се при хормоночувствителна метастатична болест с висок риск – наличие на поне 2 от следните 3 рискови 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 $\pm$ андроген-рецепторен антагонист).

Химеохормонално 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.

Лечение на кастрация-резистентен карцином

Критериите за прогресия на простатен карцином са следните: (1) след радикална простатектомия – PSA > 0.2 ng/mL (на 3- 6-и месец); (2) след дефинитивно лъчелечение – покачване на PSA с ≥ 2 ng/mL над надира (на 12-18-и месец); (3) след хормонотерапия:

- кастрационни серумни нива на тестостерон (под 1.7 nmol/L);
- 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;
- спиране на лечение с антиандроген за поне четири седмици при Flutamide и за шест седмици при Bicalutamide;
- прогресия на PSA, независимо от последваща хормонотерапия. Лечението на кастрация-рефрактерен простатен карцином се провежда на фона на непрестанна андрогенна депривация с LHRH-агонист.

Неметастатичен кастрация-резистентен карцином

Enzalutamide – 160 mg P.O. дневно (до прогресия)- при високорискови пациенти

Apalutamide - 240 mg P.O. дневно (до прогресия)- при високорискови пациенти

Лечение преди Docetaxel

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

Abiraterone acetate + Prednisolone Abiraterone acetate – 1000 mg P.O. дневно

Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно (до прогресия).

При пациента неполучавали Abiraterone acetate за хормоночувствително заболяване

Смяна на антиандрогена или лечение с:

Medroxyprogesterone Acetate – 1000 mg P.O. дневно 30 дни, след това – 500 mg P.O. 3 пъти седмично;

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

I линия химиотерапия

Docetaxel + Prednisolone
Docetaxel – 75 mg/m ² 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 нонинфериорити спрямо

непрекъснат Docetaxel).
Cabazitaxel + Prednisolone
Cabazitaxel – 20-25 mg/m ² I.V. ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O. ден 1-21 Повторение през 21 дни. При пациенти прогресирали на Docetaxel за хормоночувствително заболяване.
Mitoxantrone + Prednisolone
Mitoxantrone – 12 mg/m ² I.V., ден 1 Prednisolone 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 21 дни.
Vinorelbine + Prednisolone
Vinorelbine – 30 mg/m ² I.V., ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-15 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Etoposide (при дребноклетъчна компонента)
Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Cabazitaxel + Prednisolone+ Carboplatin (при бързопрогресиращ метастатичен рак на простата)
Cabazitaxel – 20-25 mg/m ² I.V. ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O. ден 1-21 Carboplatin AUC 4-5 Повторение през 21 дни

При постигане на време до прогресия над 3 месеца след Docetaxel може да се приложи отново Docetaxel.

Лечение на Docetaxel-резистентен карцином

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

Cabazitaxel + Prednisolone
Cabazitaxel – 20-25 mg/m ² 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.

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

Abiraterone acetate + Prednisolone Abiraterone – 1000 mg P.O. дневно

Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно (до прогресия).

Кастрация-резистентен простатен карцином с метастатична костна болест

Radium-223** – 55 kBq/kg, през 28 дни (6 апликации).

Бифосфонати или Denosumab.

КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС

Злокачествените тумори на тестисите са едва 1% от злокачествените заболявания при мъжете, но те са най-честото новообразувание, засягащо възрастовата група между 15 и 35 години и са една от най-разпространените причини за смърт от злокачествени заболявания в тази възраст. Характеризират се с висока лъче- и химиочувствителност. Установени са редица генетични аномалии, които са рисков фактор за развитие на заболяването.

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.

Семиномни тумори

Лечение на семиномните тумори на тестисите в стадий I (IA, IB и Is).

Около 80% от семиномните тумори са в I ст. с преживяемост > 99%, независимо от избраната стратегия (лечение или наблюдение). Активното адювантно лечение трябва да се избягва и да се заменя с активно наблюдение. Към петата година след аблацията на тумора, рискът от рецидиви е съответно 12%, 16% и 32% при болни, при които липсват рискови фактори, налице е един от тях, или са налице и двата (тумор > 4см. и инвазия на рете тестис). Само в случаите, когато е невъзможно ефективно наблюдение, се прилага или карбоплатина 1 курс (AUC =7) или адювантна радиотерапия (20Gy). За предпочитане е провеждане на химиотерапия.

Лечение на семиномните тумори на тестисите в стадии ПА, ПВ

По-голямата част от пациентите с поддиафрагмална парааортална и/или тазова аденопатия < 5 cm се лекуват само с радиотерапия (30-36 Gy). Алтернатива на лечението е системна химиотерапия (РЕВ х 3, срещу РЕ х 4) в случаите, когато има противопоказания за провеждане на радиотерапия. Комбинираната химиотерапия е свързана с по-висока токсичност, но с по-малък риск от възникване на вторични тумори.

Лечение на семиномните тумори на тестисите в стадии ПС, ПП

В стадий П С, ретроперитонеалните лимфни възли са с максимален транзверзален диаметър над 5 cm. В случаите с добра прогноза на заболяването, пациентите провеждат стандартна химиотерапия (3 курса РЕВ). При болни с противопоказания за лечение с Bleomycin - 4 курса РЕ. Ако след химиотерапията остатъчната туморна маса е 3 cm или по-малка и СТ на коремни органи е нормална, пациентите остават на активно наблюдение. При приблизително 25% от случаите остатъчната туморна маса след химиотерапията е по-голяма от 3 cm. В тези случаи са възможни следните 3 подхода:

Оперативно отстраняване на остатъчните маси.

Радиотерапия.

Наблюдение.

Пациентите в стадий ПП - със семином на тестис или семином (екстрагонаден), провеждат стандартните химиотерапевтични режими, както при пациентите с несеминомни тумори в рисков статус. 90% от пациентите с авансирани семиномни тумори се лекуват успешно с комбинирана химиотерапия, съдържаща Cisplatin.

Химиотерапия при стадий I

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

ЕР (2 курса)
Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-5 Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.

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.

Химиотерапия при стадий ПА, В и непроведено лъчелечение

ВЕР (3 курса)

Bleomycin – 30 mg TOT I.M., дни 2, 9 и 16 Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-5 Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни (с подкрепа от 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 ЕР (4 курса) (виж т. I.A.).

Химиотерапия при стадий ПС–IV

ВЕР (4 курса) (виж т. I.B.).

ЕР (4 курса) (виж т. I.A.).

Etoposide + Cisplatin ± Bleomycin
--

Etoposide – 100 mg/m ² I.V., дни 1-5 Cisplatin – 50 mg/m ² I.V., дни 1-2 ± Bleomycin – 30 mg TOT I.M., дни 1, 8 и 15 (само за стадий ПС, III) Повторение през 28 дни.
--

TIP

Paclitaxel – 250 mg/m ² I.V. в 24-часова инфузия, ден 1 Ifosfamide – 1500 mg/m ² I.V., дни 2-5 Mesna – 500 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на Ifosfamide Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 2-5 Повторение през 28 дни (при протекция от G-CSF).
--

При резидуален тумор след лъчелечение

При резидуален тумор под 3 cm се прилага активно наблюдение.

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

Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

PEI
Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-5 Etoposide – 75 mg/m ² I.V., дни 1-5 Ifosfamide – 1200 mg/m ² I.V. дни 1-5 Mesna – 400 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на ifosfamide Повторение през 28 дни.
VeIP
Vinblastine – 6 mg/m ² I.V., дни 1 и 2 Ifosfamide – 1000 mg/m ² I.V., дни 1-5 Mesna – 400 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на Ifosfamide Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.
TIP
Paclitaxel – 250 mg/m ² I.V. в 24-часова инфузия, ден 1 Ifosfamide – 1500 mg/m ² I.V., дни 2-5 Mesna – 500 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на ifosfamide Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 2-5 Повторение през 28 дни (при протекция от 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 медиастинум, без други висцерални (освен белодробни) метастази; (2) средна прогноза – AFP между 1000 и 10000 ng/ml, hCGT между 5000 и 50000 UI/ml, LDH между 1,5 и 10 пъти над нормата, без първичен тумор в медиастинум, без други висцерални (освен белодробни) метастази; (3) лоша прогноза – AFP над 10000 ng/ml, hCGT над 50000 UI/ml, LDH над 10 пъти над нормата, първичен тумор в медиастинум, наличие на други висцерални метастази (освен белодробни).

Лечение на несеминомните тумори на тестисите в стадий I

Прогнозата на болните в I ст. е отлична, независимо от избрания метод - наблюдение или активно лечение. Изборът трябва да се направи индивидуално, в зависимост от острата и късна токсичност, предпочитанията на болния и необходимостта от запазване на фертилността. Препоръчва се съхраняване на сперма в тъканна банка преди да се премине към активно лечение. Ретроперитонеалната лимфнодуларна дисекция (RPLND) в I ст. (нисък и висок риск) се прилага изключително рядко, само когато наблюдението или адювантната химиотерапия се отказват от пациента по лични причини. Този вид оперативна интервенция се провежда от опитен хирург. Чрез RPLND намалява рискът от рецидиви, но остава риск от поява на белодробни метастази.

Пациенти в стадий I на несеминомен тестикуларен тумор без лимфна и съдова инвазия, нормални серумни маркери, нормална СТ на коремни органи и гръден кош, могат да останат на активно наблюдение. Ако провеждането на активно наблюдение е невъзможно, се прилагат 2 курса РЕВ. Според ESMO-2016г. определящо степента на риск е лимфната и съдова инвазия и при I ст. – висок риск изходът е еднакъв с наблюдение или 2 курса РЕВ - 98% преживяемост.

При пациенти в I клиничен стадий рискът от тласък в заболяването е около 25% - в тези случаи болните се лекуват с 3 курса РЕВ или 4 курса РЕ при противопоказания за прилагане на Bleomycin.

Лечение на несеминомните тумори на тестисите във IIА, IIВ стадии

Лечението на пациентите във IIА стадий се определя от нивото на туморните маркери. Когато туморните маркери са повишени, пациентите провеждат химиотерапия. Когато туморните маркери са негативни, е възможно провеждане на RPLND или наблюдение на всеки 6 седмици. Лечението на пациентите във IIВ стадий също се определя в зависимост от нивото на туморните маркери. При негативни серумни маркери и лимфни метастази по хода на лимфния дренаж, пациентите подлежат или на RPLND с адювантна химиотерапия 2 курса РЕВ, или системна химиотерапия: РЕ – 4 курса или РЕВ – 3 цикъла, след което се обсъжда необходимостта от RPLND. При мултиплицирани лимфни метастази се провежда системна химиотерапия. При повишени туморни маркери се провежда химиотерапия, както при пациенти с добра прогноза на заболяването – 4 цикъла РЕ или 3 цикъла РЕВ с последваща RPLND, ако се установяват СТ данни за остатъчна лимфаденопатия.

Химиотерапия при авансирало заболяване

Пациентите със стадии IIС и III подлежат на системна химиотерапия. Пациентите в напреднал стадий на заболяването се категоризират като пациенти с добра, средно добра и лоша прогноза (прогностична класификация от 1997 г. на International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

Пациентите в стадий IIС могат да бъдат категоризирани с добра, средно добра и лоша прогноза в зависимост от нивото на туморните маркери. Провежда се стандартната

химиотерапия (3 курса РЕВ или 4 курса РЕ), ако след химиотерапията има остатъчна туморна маса, се препоръчва RPLND. Ако туморните маркери след химиотерапията се нормализират и при СТ не се установяват остатъчни формации, пациентите могат да останат на наблюдение.

Пациенти с добра прогноза (IIIА стадий несеминомни тумори)

Пациентите с добра прогноза на заболяването подлежат на стандартните химиотерапевтични режими – 3 цикъла РЕВ или 4 цикъла РЕ, с което се постига добър лечебен резултат в 90% от случаите. Ако пациентите имат остатъчни формации след проведената химиотерапия, с нормални стойности на туморни маркери, подлежат на оперативно отстраняване на туморните маси. Хистологичното изследване на остатъчните туморни маси може да покаже в приблизително 45% некроза и фиброза, в приблизително 45% - доброкачествен тератом и в 10 - 15% - персистиране на карцинома. В тези случаи се прилагат 2 консолидиращи курса химиотерапия с комбинация VIP.

Пациенти със средно добра (IIIВ стадий) и лоша (IIIC стадий) прогноза

Пациентите със средно добра прогноза на заболяването отговарят на стандартните схеми на химиотерапия в приблизително 80% от случаите, а тези с лоша прогноза – в приблизително 60%. Пациентите в тези стадии на заболяването подлежат на 4 курса химиотерапия (РЕВ) или 4 курса РЕI=VIP. След провеждането на курсовете химиотерапия, ако рентгенографски се докаже пълна клинична ремисия с нормални стойности на туморни маркери, пациентите остават на динамично наблюдение. В случаите на остатъчна формация при възможност се обсъжда оперативното ѝ отстраняване, като се започва с RPLND, след което се резецират остатъчните лезии в белия дроб. В случаите на повишаване на туморните маркери след лечение или при прогресия на заболяването, при пациентите се провежда “salvage” химиотерапия (TIP, CE, TI-CE, VeIP, VIP) или включване в клинични проучвания. Радиотерапия при несеминомни тумори на тестисите се прилага при показания за мозъчни и костни метастази.

ЛЕКАРСТВЕНИ РЕЖИМИ

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

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

- При стадий I със съдова инвазия
 - Провежда се адювантна химиотерапия с режим ВЕР (виж т. I.B.) (2 курса).
- При стадий IIА, В

- Препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия с режим ВЕР (виж т. I.B.) (2 курса).
- При неоперабилни болни в стадий II, при стадий III и IV
 - Провежда се химиотерапия според прогнозата на болестта.

При добра прогноза:

ВЕР (3 курса) (виж т. I.B.).

ЕР (3 курса) (виж т. I.A.).

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).

При средна или лоша прогноза:

ВЕР (4 курса) (виж т. I.B.).

ЕР (4 курса) (виж т. I.B.).

PVB (4 курса) (виж т. II.D.1.).

Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

PEI (виж т. I.E.).

VeIP (виж т. I.E.).

TIP (виж т. I.E.)

GEMOX

- Gemcitabine – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 8
- Oxaliplatin – 150 mg/m² I.V., ден 2
- Повторение през 21 дни..

Екстрагонадни тератокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при карцином на тестис.

КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

Химиотерапия се прилага при локално авансирала или метастатична болест.

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

САРКОМ НА КАПОСИ

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.

- Paclitaxel – 135 mg/m² I.V., ден 1, повторение през 3 седмици или 100 mg/m² I.V., ден 1, повторение през 2 седмици.
- Interferon-alpha – 3 mUI S.C. дневно, комбиниран с лъчелечение (10 дни).
- Interferon-alpha – 3 x 3 mUI S.C. седмично (12 месеца).
- Doxorubicin (PLD)** – 20 mg/m² I.V., ден 1, през 14-21 дни (при пациенти с AIDS и с нисък брой на CD4⁺ Т-лим-фоцити).

САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Саркомите на меките тъкани представляват около 1 % от всички злокачествени тумори у възрастни и около 15 % от тези у деца. Средната 5-годишна преживяемост варира от 60% до 80% при възрастни и 75% при деца, в зависимост от диференциация, хистологичен вариант, размер, локализация, разпространение на тумора. Саркомите на меките тъкани могат да възникнат във всички области на тялото, но най-чести са тези в областта на долни крайници (40.5%), гръден кош (17.5%), горни крайници (16.5%), ретроперитонеално пространство (13.3), вътрешни органи (8.0%), в областта на глава и шия (4.0%). Системна терапия се прилага при неоперабилна или метастатична болест.

Монохимиотерапия

- Doxorubicin – 75 mg/m² или
- Epirubicin – 90 mg/m² в 72-часова I.V. инфузия

Повторение през 21 дни.

- Epirubicin – 80-120 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

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

Повторение през 21 дни.

- Ifosfamide 3.0 g/m² i.v. – 4 часова и.в. инфузия ден 1 до 3
- Mesna 400 мг/м² и.в. на 0, 4 и 8ми час и.в.

Повтаря се през 21 дни

Комбинирана химиотерапия

I линия

Epirubicin + Ifosfamide
Epirubicin – 60 mg/m ² I.V., дни 1 и 2 Ifosfamide – 1800 mg/m ² I.V., дни 1-5 Mesna – 400 mg/m ² I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide

Повторение през 28 дни.
Vincristine + Cisplatin + Ifosfamide
Vincristine – 2 mg обща доза I.V., ден 1 Cisplatin – 20 mg/m ² I.V., дни 1-5 Ifosfamide – 1500 mg/m ² I.V., дни 1-5 Mesna – 400 mg/m ² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide Повторение през 28 дни.
Gemcitabine + Docetaxel
Gemcitabine – 675 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 8 Повторение през 21 дни.
CYVADIC
Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V., ден 1 Vincristine – 1.4 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 70 mg/m ² I.V., ден 1 Dacarbazine – 400 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Olaratumab + Doxorubicine (Epirubicin)
Olaratumab – 15 mg/kg I.V., дни 1 и 8 Doxorubicine – 75 mg/m ² (Epirubicin – 90 mg/m ²) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

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

MAID
Doxorubicin 20 mg/m ² и.в. (5 до 20 минутна инфузия) ден 1 до 3 Dacarbazine 300 mg/m ² и.в. (1часова инфузия) ден 1 до 3 Ifosfamide 2500 mg/m ² дневно и.в. (3часова инфузия) ден 1 до 3 Mesna 400 mg/m ² и.в. на 0, 4 и 8 час Повтаря се през 3 седмици – 6 курса

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

II.B. II линия

Razopanib – 800 mg P.O. дневно (не се прилага при липосаркоми).

Trabectedin* – 1.5 mg/m ² 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/m ² I.V., дни 1 и 8 (при липосарком с прогресия след антрациклин-съдържащи режими) Повторение през 21 дни.	
Cisplatin + Actinomycin D**	Cisplatin – 75 mg/m ² 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/m ² I.V., дни 1-3 Mitomycin C – 10 mg TOT I.V., ден 1, през 42 дни Cyclophosphamide – 500 mg/m ² I.V, ден 1 (в курсовете без Mitomycin C) Повторение през 21 дни.

ОСТЕОСАРКОМИ

Първичните злокачествени костни тумори представляват около 0,3 % от всички злокачествени новообразувания. В зависимост от тъканите, от които произхождат те се разделят на: остеосаркоми

(с произход от остеобластите), хондросаркоми (с произход от хрущялна тъкан) и примитивни невроектодермални тумори, наричани още саркоми на Юинг (с неясен произход). Тук спадат и други редки тумори на костите, като адамантин, малигнен фибробластен хистиоцитом на костта и малигнен гигантоклетъчен тумор на костите.

Към костните тумори се отнасят и първичните доброкачествени тумори на костите, както и вторични (метастатични) костни тумори – метастатична костна болест. Най-чест е остеосаркомът, среща се най-често у подрастващи (15-19 год.). В тази възраст остеосаркомите съставляват повече от 10% от всички солидни тумори. Съотношението мъже:жени е 1.4 : 1.

Тези тумори възникват в периода на съзряване на организма, когато се отчита максимален растеж на скелета, респ. висока пролиферативна активност на остеобластите; вторият пик е към 60-годишна възраст. Други рискови фактори за поява на тези тумори са лъчеви въздействия, както и фамилна обремененост.

Лекарствено лечение се извършва само в центрове със съответни възможности.

Химиотерапия при сарком на Ewing

Vincristine +	Vincristine - 1.5 mg/m ² (обща доза 2 mg) I.V. болус, ден 1
---------------	--

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

Химиотерапия при остеосарком

MAP	Cisplatin 60 mg/m ² / ден / 4 ч инфузия/ на ден 1 и 2 (ОД 120 mg/m ²), седмица 1 и 6 Doxorubicin 37.5 mg/m ² и.в. на ден 1 и 2 (ОД 75 mg/m ²) , седмица 1 и 6, следвани 3 седмици след това от: Methotrexate (MTX) 12,000 mg/m ² и.в. за 4-6 часа на ден 1 + / Leucovorin 15 mg IV, стартирайки 24 h след началото на MTX и следене на метотрексатемията докато не стане < 0,1 mM. (седмица 4, 5, 9 и 10) Повтаря се до 4 цикъла
ICE	Cisplatin 100 mg/m ² и.в. за 2 h на ден 1 Epirubicin 90 mg/m ² и.в. за 15 min на ден 1 Ifosfamide 2000 mg/m ² / ден IV за 4 h на дни 2 до 4, заедно с Mesna 2000 mg/m ² /ден и.в. за 4 h на дни 2 до 4 (тотална доза: 6000 mg/m ²) Повтаря се през 3-4 седмици (6 курса, 3 курса пред и 3 курса следоперативно).
Ifosfamid + Etoposide	Ifosfamid 3000 мг/м ² и.в. (3часова инфузия) ден 1 до 4 Mesna 3600 mg/m ² / ден и.в. продължителна инфузия на дни 1 до 4 Etoposide 75 мг/м ² и.в. (1часова инфузия) ден 1 до 4 Повтаря се през 3-4 седмици (2 курса)

Gemcitabine + Docetaxel	Gemcitabine 675 мг/м ² и.в. (90мин. инфузия) ден 1 и 8 Docetaxel 75 до 100 мг/м ² и.в. (1 часова инф.) ден 8 Повтаря се през 3 седмици.
Cyclophosphamide + Topotecan	Cyclophosphamide 250 mg/m ² и.в. за 30 min /дн на дни 1 до 5 Topotecan 0.75 mg/m ² и.в. за 30 min /дн на дни 1 до 5 Повтаря се през 3 седмици, за 12 – 14 цикъла

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) са редки мезенхимни тумори с произход от гастроинтестиналния тракт (ГИТ) със специфична хистологична характеристика. Това са най-често срещаните мезенхимни тумори на ГИТ, възникващи след мутация в KIT-тирозин киназния рецептор и/или в рецептора на тромбоцитния растежен фактор алфа (PDGFR-alfa). Диагнозата се поставя имунохистохимично въз основа на експресия на специфични рецептори и се определят степени на риск (нисък, среден и висок). Засягат предимно възрастни около петата декада, но могат да се наблюдават и във всички възрастови групи.

ГИСТ могат да се развият навсякъде в стомашночревния тракт. Около 60-70% от случаите са локализирани в стомаха, 20- 30% - тънко черво; по-малко от 10% - хранопровод, колон, ректум.

Прилага се таргетна терапия.

Адювантна терапия

Прилага се при оперирани болни (R0- и R1-резекция) със среден и с висок риск: туморен диаметър > 10 cm, брой на ми- този > 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 c-KIT (екзон 9- и екзон 11- мутация).

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

<u>I линия</u>	Препоръчителен е молекулярнопатологичен анализ за c-KIT (екзон 9- и екзон 11-мутация) и PDGFRA D842V-мутация. Imatinib – 400 mg P.O. дневно, до прогресия (800 mg дневно при c-KIT екзон 9-мутация). Прилага се до прогресия.
<u>II линия</u>	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 линия	Regorafenib – 160 mg P.O. дневно (до прогресия).
-----------	--

МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Адювантна терапия

Имунотерапия с Interferon-alpha – 3 x 3 mIU (2 x 10 mIU) S.C. седмично, 12 месеца. Провежда се при пациенти с кожен меланом с висок риск за поява на рецидиви: стадий IIb/N1 (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 mIU (2 x 10 mIU) 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 mIU (2 x 10 mIU) S.C. седмично, се добавят курсове с цитотоксичен агент:

Dacarbazine – 250 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 28 дни, до 6 курса.
Cisplatin – 80-100 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 28 дни, до 4 курса.

Pembrolizumab 200 mg I.V. фиксирана доза - като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни с меланом стадий III и засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция. Интервал 21 дни.

Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

Таргетна терапия

I линия терапия при BRAF V600-мутирани тумори

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

Dabrafenib + Trametinib**	Dabrafenib – 2 x 150 mg P.O. дневно Trametinib** – 2 mg P.O. дневно Продължава до прогресия.
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.
Nivolumab – 3 mg/kg I.V., през 14 дни, до прогресия.	
Pembrolizumab – 200 I.V. през 21 дни, до прогресия	
Ipilimumab 3 mg/kg i.v. за 90 min. До прогресия или несъвместима токсичност	

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

- Pembrolizumab – 200 mg I.V. през 21 дни, до прогресия.
- Nivolumab – 3 mg/kg I.V., през 14 дни, до прогресия.
- 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.
- Nivolumab+ Ipilimumab
 - Nivolumab – 1 mg/kg I.V., ден 1
 - Ipilimumab – 3 mg/kg I.V., ден 1
 - Повторение през 21 дни.

III линия таргетна терапия

След прогресия на BRAF-инхибитор или на комбинация от BRAF + MEK-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор.

След прогресия на CTLA-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор.

При акрални и мукозни меланоми със c-KIT-мутация се обсъжда Imatinib – 2 x 400 mg P.O. дневно.

Химиотерапия

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

Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin – AUC 4 I.V., ден 1 Paclitaxel - 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
--------------------------	--

CVD	Dacarbazine – 800 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 2, 3 и 4 Vinblastine – 1 mg/m ² I.V., дни 2, 3 и 4 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabin	Cisplatin – 40 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Gemcitabin – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.

КАРЦИНОМ НА КОЖА

Заболеваемостта от злокачествените тумори на кожата е една от най-високите в света и в България. Според Националния Раков Регистър (НРР), София, през 2013 г. е имало 4791 нови случая, 12.9% от всички злокачествени новообразувания (36 825).

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.

Химиотерапия

Цитотоксичната терапия не е стандарт. Прилага се рядко при локално авансирал или метастатичен Merkel-клетъчен карцином; използват се режими като при дребноклетъчен белодробен карцином: Cisplatin (Carboplatin) ± Etoposide, Topotecan 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.

Cyclophosphamide + Bleomycin	Cyclophosphamide – 250 mg/m ² I.V., дни 1-5 Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично Повторение през 28 дни.
Cyclophosphamide + Cisplatin	Cyclophosphamide – 250 mg/m ² I.V., дни 1-5 Cisplatin – 25 mg/m ² I.V., дни 2-4 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Fluorouracil	Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 1000 mg/m ² I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.

Paclitaxel + Cisplatin	Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin AUC4 I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Cyclophosphamide	Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 100 mg/m ² P.O., дни 1-10 Повторение през 21 дни.

Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти

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

Меркелов тумор (МТ)

Тумор от клетките на Merkel (невро-ендокринен произход) е рядко заболяване с повишаваща се заболеваемост. Причинява се от полиома вирус – Merkel cell polyoma virus (MCPyV). При МТ е от значение дебелината на тумора, наблюдават се интранзитни метастази, препоръчва се биопсия на стражевия възел и следоперативна лъчетерапия за локо-регионален контрол. Прогнозата е по-лоша дори и от ММ.

Стандартно лечение при хематогенна дисеминация е карбоплатина (или цис-платина) с етопозид.

Предстои регистрация на имунотерапия с анти-PD1 и анти-PD L1 антитела Avelumab, Pembrolizumab Nivolumab, която дава много добри резултати.

Имунотерапия

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

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 гастроентеро - панкреасни невроендокринни тумори (виж Невроендокринни тумори, т. II.B.).

Cisplatin + Etoposide	Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Etoposide – 200 mg обща доза I.V., дни 1-3 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Epirubicin + Fluorouracil	Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabine	Cisplatin – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Gemcitabine – 1000 mg/m ² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Carboplatin	Paclitaxel – 200 mg/m ² I.V., ден 1 Carboplatin AUC6 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Fluorouracil + Cisplatin	Paclitaxel – 175 mg/m ² I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m ² I.V. продължителна инфузия, ден 1 Cisplatin – 100 mg/m ² I.V., ден 2 Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Docetaxel	Carboplatin AUC5 I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Irinotecan + Oxaliplatin	Irinotecan – 160 mg/m ² I.V., ден 1 Oxaliplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CAPOX	Capecitabine – 2000 mg/m ² P.O., дни 1-14 Oxaliplatin – 80 mg/m ² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Fluorouracil + Mitomycin C	Fluorouracil – 500 mg/m ² 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 дроб, бъбрек и др. Водещо е лечението на първичния тумор (химиотерапия, хормонотерапия и др.). За предотвратяване на усложнения от костни метастази (патологични фрактури,

компресия на гръбначен мозък, хиперкалциемия и др.) се прилагат бифосфонати и биологични лекарства. При лечение с Denosumab изследване на серумно ниво на креатинин не се налага.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Zoledronic acid – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия.

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.

Костни метастази от карцином на гърда

Denosumab – 120 mg S.C., през 28 дни.

Zoledronic acid – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия, през 28 дни.

Костни метастази от карцином на простата

Denosumab – 120 mg S.C., през 28 дни.

Zoledronic acid – 4 mg I.V. 15-минутна инфузия, през 28 дни.

Radium-223* – 55 kBq/kg, през 28 дни (6 апликации).

Костни метастази от други солидни тумори

Denosumab – 120 mg S.C., през 28 дни.

Zoledronic acid – 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).

Радионуклидна терапия

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

ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР

Профилактично приложение на гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF)

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

Оценка на риск за фебрилна неутропения (ФН) (извършва се преди всеки химиотерапевтичен курс):

(а) рискови фактори, свързани с химиотерапевтичния режим (ХТР):

- стандартни ХТР: $\geq 20\%$, 10-20%, $< 10\%$ (виж Приложение А);
- дозовоплътни и дозовоинтензивни ХТР (виж Приложение Б);

(б) рискови фактори, свързани с пациента:

- възраст над 65 години;
- напреднал стадий на болестта;
- предхождащи епизоди на ФН;
- неизползван досега G-CSF;
- без антибиотична профилактика;
- лош пърформанс/хранителен статус;
- увредена бъбречна, чернодробна или сърдечносъдова функция;

(в) цел на терапията:

- потенциално лечебна/адювантна;
- удължаваща преживяемостта;
- палиативна.

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

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 документиранни инфекции, начало на фебрилитет в болница; (б) не се прилага при останалите пациенти.

Избор на G-CSF за профилактика и лечение на ФН

Filgrastim: дневна доза – 5 mcg/kg S.C. до постнадирно възстановяване на АНБ и до нормално или близко до нормалното ниво; начало – 24-72 часа след края на ХТР; (2) 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

Основни понятия и дефиниции

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.

Микробиологично документирана инфекция: (1) инфекция в кръвта, причинена от бактерии (бактериемия) или фунги (фунгемия), без идентифициран инфекциозен фокус; (2) микробиологично доказано място на инфекция.

Клинично документирана инфекция: фебрилитет с ясно локализирано клинично доказателство за инфекция, без идентифициран причинител.

Фебрилитет с неясен произход: фебрилитет без клинично или микробиологично доказателство на инфекция.

Начална клинична оценка

Анамнеза и обективно изследване: (1) места на периферен венозен път и/или централен венозен катетър (ЦВК); (2) кожа, нокътно ложе; (3) бял дроб и синуси; (4) устна кухина, фаринкс, хранопровод, черва, ректум; (5) перивагинална/периректална област, анус.

Допълнителна информация: (1) коморбидни състояния; (2) интервал от последна химиотерапия; (3) предхождаща документирана инфекция; (4) последна антимикробна терапия/профилактика; (5) лекарствени продукти; (6) HIV-статус; (7) контакт с болни с подобни симптоми, домашни животни, болни от туберкулоза; (8) пътуване; (9) последна трансфузия на биопродукти.

Лабораторни/образни изследвания: (1) кръвна картина, диференциално броене, серумна урея, креатинин, електролити, аминотрансаминази, билирубин, С-реактивен протеин; (2) обсъждане за рентгенография на бял дроб, уринен анализ и пулсоксиметрия; (3) рентгенография на бял дроб при респираторни симптоми.

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.

Вирусология: (1) при везикуларни/ улцерозни /лигавични лезии; (2) при респираторни симптоми отгърло/назофаринкс.

Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

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

Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск (виж. т. IV); (2) най-чести потенциални патогени, вкл. антибиотик-резистентни, продуциращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), vancomycin-резистентни ентерококи (VRE); (3) колонизация или 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.

Интравенозна монотерапия: cefepime, ceftazidime, imipenem/ cilastatin, meropenem, piperacillin/tazobactam.

Интравенозна комбинирана терапия: (1) аминогликозид¹+ антипсевдомонасен пеницилин ± бета-лактамазен инхибитор или широкоспектърен цефалоспорин (cefepime, ceftazidime); (2) ciprofloxacin + антипсевдомонасен пеницилин.

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.

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 (петкратно завишени аминотрансминази); (v) бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 30 ml/min); (vi) липса на контрол/прогресия на основната болест; (vii) пневмония или други сериозни инфекции; (viii) мукозити 3-4 степен.

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

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

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).

Допълнителни начални изследвания и терапия

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

Орална мукоза: (а) при некротични улцерации: (i) изследвания: посевка за HSV и гъби, биопсия на суспектни за плесени лезии; (ii) лечение: обсъждане за анти-HSV или системна антифунгална терапия; (б) при соор: fluconazole (първа линия) или voriconazole (при рефрактерност); (в) при везикуларни лезии: (i) изследвания: посевка за HSV и VZV; (ii) лечение: анти-HSV терапия.

Хранопровод: (а) при ретростернална болка, дисфагия/одиофагия: (i) изследвания: посевка за гъби; (ii) лечение (според наличие на соор или периорален херпес): fluconazole (първа линия) и voriconazole (при рефрактерност) или acyclovir (при висок риск за CMV – ganciclovir или foscarnet).

Синуси: (а) при болка, периорбитален целулит, носни улцерации, едностранно сълзотечение: (i) изследвания: СТ/орбитална MRI, оториноларингологичен/офталмологичен преглед, посевка на секрет; (ii) лечение: vancomycin (при периорбитален целулит), amphotericin B (при висок риск и СТ/MRI-суспекция за аспергилоза или мукормикоза).

Коремна болка: (i) изследвания: абдоминална СТ или ехография, серумна AP,

аминотрансаминази, билирубин, амилаза, липаза; (ii) лечение: metronidazole (при суспектен C. difficile).

Периректална болка: (i) периректално изследване; (ii) лечение: обсъждане на ентерококова инфекция, седящи бани, меки изпражнения.

Диария: (i) изследвания: копрокултура за C. difficile; (ii) лечение: орален metronidazole (до резултат за суспектен C. difficile).

Венозни устройства: (а) при възпаление на вход/изход на игла (катетър): (i) изследвания: натривка или дренаж за посевка, 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.

Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посевка на храчка, назална посевка, тест за Legionella, серумен галактоманан или бета-глюкан тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, СТ на гръден кош; (ii) лечение: azitromycin или респираторен флуорохинолон (при суспектна атипична пневмония), vancomycin или linezolid (при суспектна инфекция с MRSA), обсъждане за G-CSF, плесен-активни антифунгиални агенти (при висок риск за аспергилоза), TMP-SMX (при риск за инфекция с Pneumocystis jirovecii).

Целулити: (i) изследвания: обсъждане за посевка от аспират или биопсия; (ii) лечение: обсъждане за vancomycin.

Рани: (i) изследвания: посевка; (ii) лечение: обсъждане за vancomycin.

Везикулозни лезии: (i) изследвания: аспирация или скрап за VZV или HSV; (ii) лечение: обсъждане за acyclovir.

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).

Симптоми от уринарен тракт: (i) изследвания: уринен анализ, урокултура; (ii) лечение: след идентифициране на патоген.

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.

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

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

Оценка на отговора към емпирично АБЛ

Осъществява се на 72-120-и час.

Отговорили пациенти: (а) намаляване на фебрилитета; (б) симптоми на инфекция без промяна или намаляващи; (в) стабилна хемодинамика.

Неотговорили пациенти: (а) персистиращ или интермитентен фебрилитет; (б) симптоми на инфекция без подобрене; (в) хемодинамична нестабилност; (г) персистиращи положителни хемокултури.

Поведение при отговор към емпирично АБЛ

Планира се на 72-120-и час.

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 документираните 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 документираните инфекции: (i) на кожа/меки тъкани – 7-14 дни; (ii) неусложнена бактериемия: с Gram (–) патогени – 10-14 дни, с Gram (+) патогени.

– 7-14 дни, със *S. aureus* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура и нормална трансезофагеална ехокардиограма, с гъби – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура; (iii) синусити – 10-21 дни; (iv) бактериална пневмония – 10-21 дни;

(v) фунгиални инфекции: с *Candida* – поне 2 седмици след първа негативна хемокултура, с плесени (*Aspergillus*) – минимум 12 седмици; (vi) вирусни инфекции (HSV/VZV) – 7-10 дни.

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.

Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ

Планира се на 72-120-и час.

Фебрилитет с неясен произход: (а) стабилни пациенти: (i) продължава антибактериално лечение; (ii) обсъждане за антифунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ); (б) нестабилни пациенти:

широкоспектърно покриване (по клинични индикации) на анаероби, резистентни Gram (–) и Gram (+) патогени; (ii) обсъждане за G-CSF; (iii) покриване за Candida; (iii) обсъждане за антифунгиална терапия с активност срещу плесени (при фебрилитет ≥ 4 дни след емпирично АБЛ).

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

Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск

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 лекарствени продукти, без предхождаща профилактика с флуорохинолони.

Начална оценка (с кратък престой в болница, лекарски кабинет или вкъщи за 2-12 часа): (а) потвърждение на нисък риск; (б) прилагане на първа доза от АБЛ и наблюдаване за реакция; (в) планиране за изписване и домашно наблюдение; (г) обучение на пациента; (д) предоставяне на телефонна домашна връзка за 12-24 часа.

Терапевтични избори: (а) интравенозни антибиотици в дома; (б) еднократен дългодействащ интравенозен агент

± орална терапия: (i) в дома, (ii) в кабинета; (в) само орална терапия (ако не е провеждана хинолонова профилактика): (i) 500 mg ciprofloxacin на 8 часа + 500 mg amoxicillin/clavulanate на 8 часа; (ii) други орални режими – levofloxacin.

Наблюдение: (а) ежедневно мониториране (от медицинско лице); (б) ежедневен физикален преглед (в клиника или домашна визита): (i) през първите 72 часа – за оценка на отговора, токсичност и кървене; (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).

Антибактериална профилактика при неутропения

Обсъждане за респираторни хинолони (levofloxacin, ciprofloxacin) при очаквана продължителност на неутропения (АНБ < 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 – Darbepoetin, 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, кървене, 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.

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.

При пациенти с анемия е необходимо провеждане на хемотрансфузии преди започване на химиотерапия за достигане на желаните стойности на Hb.

При пациенти с ниско серумно желязо се препоръчва приложение на венозен желязен препарат до достигане на нормални стойности на тотален желязосвързващ капацитет (ТЖСК).

Не се препоръчва профилактично приложение на Erythropoietin за превенция на анемия при пациенти с предстояща химио- и/или лъчелечение и с нормални стойности на Hb при започване на лечение.

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

Erythropoietin се прилага еднократно седмично в дози 30 000 U или 3 пъти по 10 000 U. Не се препоръчва използване на високи начални дози. При използване на Darbepoetin се прилага доза 2.25 mcg/kg (150 mcg) седмично или 6.25 mcg/kg (300, 500 mcg) на 3 седмици, синхронно с курса химиотерапия.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ТОКСИЧНОСТ

Лигавична токсичност - орален мукозит (стоматит)

Поради високата си пролиферативна активност, мукозния епител на лигавицата на ГИТ е особено чувствителен на действието на цитостатичните агенти и някои таргетни молекули, като Cetuximab. Най-често се засягат лигавиците на устните, бузите, мекото небце, пода на устната кухина и вентралната повърхност на езика. Прогресивното увреждане на лигавицата на устната кухина и носоглътката води до еритем, едем, атрофия и в тежките случаи до улцерации.

Профилактика и лечение на стоматит

Стоматитът може да бъде входна врата на причинител на инфекции / пациентите с орален мукозит са често неутропенични и тромбоцитопенични и миенето на зъби може да причини кървене от венците, и да доведе до преходна бактериемия/. Често се усложнява от гъбични инфекции.

Миене на зъбите с мека четка след всяко хранене и преди лягане вечер; правене на гаргара с дезинфекциращи разтвори, топли солеви разтвори, напр. лайка, смрадлика.

Честото промиване с разтвор на натриев хлорид помага за запазване на лигавицата влажна, намалява втвърдяването на секрети, и успокоява възпалената лигавица

Никакъв алкохол/никотин по време на химиотерапия и лъчелечение.

Храна бедна на киселини, мека, смляна (пюре)

Криотерапия с кубчета лед /пациентите трябва да смучат кубчета лед в продължение на 30 минути преди и по време на инфузия на химиотерапия/ ефективно намалява появата и тежестта на мукозит при пациенти, подложени на химиотерапия с болус 5-флуороурацил и мелфалан.

Лазерна терапия за предотвратяване и управление на орален мукозит, но използването ѝ е ограничено.

Лечение на подозирана кандидоза. антимикотично лечение с разтвор на амфотерицин В 4х5мл. суспензия , Fluconazole 1х200мг пер ос

Болка при пациенти с орален мукозит- локални/ Lidocain spray/, системни аналгетици, НСПВС. При много силна болка се препоръчват опиоиди.

Парентерално хранене при изразен стоматит или езофагит

Профилактика на гаденето и повръщането при химиотерапия

Гаденето, повръщането и диарията са едни от най-тревожните симптоми за болния. Ако не се подтиснат ефективно водят до тежки усложнения- дехидратация, електролитен дисбаланс, влошено общо състояние, отлагане на лечението, редуция на дози и ниска ефективност на лечението.

Различават се няколко вида ИХТГП:

- Остро – възниква в първите 24 ч след химиотерапията
- Отсрочено – появява се на втория ден или по-късно
- Рефрактерно – появява се независимо от провежданата антиеметична терапия
- Предварително – появява се преди началото на лечението и обикновено е резултат от неефективно потискане на тези симптоми при предшестващо лечение

Освен от провежданата лекарствена терапия, те могат да се провокират и ятрогенно, от лъчетерапия, вследствие на анестезия при оперативна интервенция, могат да се дължат и на самото заболяване.

Механизмите на гаденето и повръщането включват два пътя – периферен и централен.

Централен път - включване на задния вагусов рефлекс чрез:

Аферентни сигнали от разклоненията на *n.vagus* в стомашната и чревната лигавица в резултат на постъпили дразнители там към центъра на повръщането (*nucleus tractus solitarii*) в мозъчния ствол.

Активиране на хеморецепторната тригерна зона (ХРТЗ) в четвърти мозъчен вентрикул, която е в пряк контакт с периферното кръвообращение. Невромедиаторите на ХРТЗ, които играят роля в повръщането са: ацетилхолин, допамин, хистамин, GABA, серотонин, субстанция P, както и съответните им рецептори.

Еферентни вагусови сигнали към хранопровода, стомаха, чревната лигавица, неврони в диафрагмата, автономни еферентни сигнали към сърцето, дихателните пътища, слюнчените жлези, кожата, което обяснява появата на продромални симптоми на акта на повръщането.

Периферният път се активира, когато определен дразнител, в случая цитостатик, стимулира ентерохромафинните клетки в горния етаж на гастроинтестиналния тракт, отделя се серотонин, който се свързва с 5-HT₃ рецепторите и чрез вагусови нервни разклонения изпраща еметични импулси директно до центъра на повръщането или индиректно чрез хеморецепторната тригерна зона.

Групи цитостатици/биологични агенти, в зависимост от еметогенния потенциал и превенция на горно-диспептичния синдром

Висок (>90%)	Среден (30% - 90%)	Нисък (10%-30%)	Минимален (<10%)
5HT -3 антагонист+aprepitant+ dexamethasone	5HT -3 антагонист+Dexa methasone	5HT -3 антагонист	не се прилагат
Carmustine>250 mg/m ²	Altretamine	Abraxane	Aflibercept
Cisplatin	Amifostine >300 mg/m ²	Amifostine <300 mg/m ²	Alectinib
Cyclophosphamide	> 1500 mg/m ² Azacytidine	Cabazitaxel	Asparaginase
Cyclophosphamide/Dox orubicin	Bortezomib	Capecitabine	Bevacizumab
Cyclophosphamide/Epir	Carboplatin	Cetuximab	Bleomycin

ubicin			
Cytarabine ≥ 2 g/m ²	Carmustine <250 mg/m ²	Cytarabine 100-200 mg/m ²	Busulfan
Dacarbazine	Cyclophosphamide <1500 mg/m ²	Docetaxel	Cabozantinib
Dactinomycin	Cyclophosphamide p.o.	Doxorubicin <20 mg/m ²	Ceritinib
Lomustine	Cytarabine	Liposomal Doxorubicin	Chlorambucil
Mechlorethamine	Daunorubicine	Eribulin mesylate	Cladribine
Procarbazine	Dextrazoxane	Etoposide i.v.	Cobimetinib
Streptozocin	Doxorubicin >20 mg/m ²	Fludarabine	Crizotinib
	Epirubicin	Fluorouracil	Dabrafenib
	Etoposide p.o.	Gemcitabine	Dasatinib
	Idarubicin	Lapatinib	Erlotinib
	Ifosfamide	Methotrexate <250 mg/m ²	Everolimus
	Imatinib	Mitomycin	Gefitinib
	Irinotecan	Mitoxantrone <12 mg/m ²	Fludarabine
	Melphalan	Paclitaxel	Hydroxyurea
	Methotrexate >250 mg/m ²	Panitumumab	Interferon
	Mitoxantrone >12 mg/m ²	Rituximab	Ipilimumab
	Oxaliplatin	Temsirolimus	Melphalan
	Pemetrexed	Teniposide	Mercaptopurine
	Temozolomide	Thiotepa	Mesna
		Topotecan	Methotrexate <50 mg/m ²
		Trifluridine/tipiracil	Nivolumab
		Vinorelbine	Olaparib
		Vorinostat	Osimertinib
			Palbociclib
			Pazopanib
			Pembrolizumab
			Pertuzumab
			Regorafenib
			Sorafenib
			Sunitinib
			Thalidomid
			Thioguanine
			Trametinib
			Trastuzumab
			Vandetanib
			Vemurafenib
			Vinblastine
			Vincristine

Основни правила за антиеметична терапия:

Дозирание – започва се с най-малката ефективна доза за съответната терапия

Избор на антиеметик – базира се на еметогенния риск от провежданата при конкретния пациент терапия. Съгласно препоръките на MASCC и ESMO:

- При липса на NK1 рецепторен антагонист, за предпочитане е приложение на Палонсетрон

Отхвърляне на други причини за гадене и повръщане: хипертонична криза, чревна обструкция, мозъчни метастази, проблеми с вестибуларния апарат, електролитен дисбаланс, уремия, други лекарства (опиоиди, антибиотици), психофизиологични причини (тревожност).

При провеждане на лъчетерапия също трябва да се прецени риска от еметогенен ефект на прилаганата доза и областта, която се облъчва. Във всички случаи се налага профилактика с 5-HT₃ рецепторен антагонист преди всяка фракция, със или без добавяне на дексаметазон.

Гадене и повръщане при болни с напреднало злокачествено заболяване

Най-често в този стадий на заболяването гаденето и повръщането са обусловени от много фактори, което определя и предпочитанията към един или друг антиеметик –

- нарушен мотилитет на стомаха (метоклопрамид),
- хепатомегалия,
- констипация,
- прием на опиоиди,
- повишено вътречерепно налягане (дексаметазон),
- чревна обструкция (скополамин и октреотид при обилна чревна секреция и невъзможност за оперативна интервенция).

NK1 рецепторните антагонисти не се прилагат в тези случаи поради високата им цена.

Антиеметици :

Серотонинови рецепторни антагонисти-Серотонинът се секретира от ентерохромафинните клетки в горните отдели на ГИТ и е отговорен за повръщането, стимулира перисталтиката и секреторните рефлексии.

1. 5HT-3 антагонисти

цитостатична терапия, постоперативно и лъчевоиндуцирано гадене и повръщане

Селективни 5-HT₃ антагонисти:

Прилагат се 30 min преди химиотерапия, продължава по време на ХТ и няколко дни след риключването на НЛР: главоболие, "flush", преходно раздвижване на серумните трансминази, запек, удължаване на QT интервал.

Ondansetron hydrochloride: 2x8 mg per os/ i.v./i.m. Максималната доза за 24ч. е 32mg/дн, 1-5 ден. Еднократна доза по- голяма от 16mg в 50-100мл 0,9% NaCl за минимум 15 мин. Внимание! Дозозависимо увеличение на QT интервала.

Granisetron hydrochloride: i.v. 1-3 mg (10-40 ug / кг) бавна интравенозна инжекция или интравенозна инфузия разрежда и се прилага в продължение на 5 минути. Разтворът трябва да се разрежи до 5 мг на милилитър. Максималната доза за 24ч. не трябва да надвишава 9 mg per os-1 mg 2x дневно или 2 mg 1x дневно до 1 седмица след лъчетерапия или химиотерапия. Първата доза Kytril трябва да се прилага в рамките на 1h преди началото на лечението.

Palonosetron hydrochloride /предотвратяване на гадене и повръщане, свързано с химиотерапия/: 250 микрограма еднократно болус за 30 секунди; 500 микрограма еднократно пер ос 1h преди химиотерапията

Dolasetron Mesylate – предотвратява гадене и повръщане индуцирани от химиотерапия, постоперативно гадене и повръщане - 1,8 mg/kg единична i.v.доза

Tropisetron -за предотвратяване на гадене и повръщане индуцирани от химиотерапия; 5 mg/дн. интравенозна инфузия разреден в 100 мл. 0,9% NaCl или 5% р-р на Глюкоза.

Неселективни 5-HT₃ рецепторни антагонисти- те се свързват и с други рецептори- допамин 2, холинергични или Хистамин 1 рецептори. Това води до повишаване на антиеметичната им ефективност.Те имат дълъг полуживот /20-50 часа/ и се прилагат един път дневно.

NK1 рецепторен антагонист: умерено CYP450 3A4 инхибитор, и едновременно приложение с CYP450 3A4 субстрати могат да повишат токсичност. Не се препоръчва за употреба с циклофосфамид-съдържащи схеми или схеми на доцетаксел; и двата се метаболизират от CYP450 3A4 , което е предпоставка за допълнителна токсичност.

	Ден 1	Ден 2	Ден 3
Aprepitant / Fosaprepitant	125мг орално/ 150мг i.v. за 30мин	80 мг орално / НЕ	80 мг орално/ НЕ
Dexamethasone	12 мг орално	нито един	нито един
5-HT ₃ антагонисти	Стандартна доза от 5-HT ₃ антагонисти	нито един	нито един

Кортикостероиди / nucleus tractus solitarius, 5-HT3 антагонист/.

цитостатична терапия, палиативните грижи

постоперативно и лъчевоиндуцирано гадене и повръщане

Dexamethasone 2x8 mg i.v./i.m.; 20 mg i.v.непосредствено преди ХТ

Допаминови рецепторни антагонисти: с ефект върху допаминовите 2 и 3 рецептори.

Metoclopramide /антагонист на допамин-2 рецепторите, слаб 5-HT3 рецепторен антагонист, селективен 5-HT4 рецепторен антагонист/: Доза:10-20mg i.m./i.v. бавно 1/2h преди ХТ и при необходимост повторение на 6h

НЛР: Екстрапирамидни симптоми: остра дистония, дискинезия, паркинсонов синдром, акатизия, след прилагане на еднократни дози метоклопрамид, особено при млади хора.

Антидот: Akineton 5mg i.v. бавно

Chlorpromazine

25 mg/ml amp. – 1 мл/ч при строг контрол на кръвното налягане!

Haloperidol - постоперативно гадене 1,5-3 mg per os/ s.c. вечер

Droperidol също се използва за лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Мускаринови холинергични и хистаминови рецепторни антагонисти

При нарушения във вестибуларния апарат

Dimenhydrinat 50mg tab.

6. Адюванти, прилагани с антиеметиците:

При рефрактерни на лечение гадене и повръщане в комбинация с антиеметици

Gabapentin – аналог на гама-аминобутировата киселина с релаксиращ, потискащ тревожността и антиконвулсивен ефект 300 mg 2-3 пъти дневно - 2 дни преди започване на химиотерапията и 1 седмица след това.

Olanzapine - атипичен антипсихотик, с антихолинергични ефекти и таргетиращ множество рецептори в ЦНС, включително и 5HT-3; 10 mg веднъж дневно, започвайки от първи ден на химиотерапевтичния цикъл и продължавайки още 3 дни след края му.

Бензодиазепини - Lorazepam и др.- при психогенна наслойка и антиципаторно повръщане: от деня преди до деня след химиотерапевтичния цикъл.

Диария

Представява усложнение от лечението при 50%-80% от онкологично болните, които провеждат лъчетерапия на тазовата област, химиотерапия с флуоропиримидини, или получават тирозин-киназни инхибитори. Диарията е дозолимитираща токсичност, особено при комбинирани режими. За диария се говори, когато изхожданията са повече от 3 дневно, надхвърлят 300 см³/епизод и съдържат >70% вода [11].

Съгласно системата за градиране на нежеланите лекарствени реакции на National Cancer Institute, диарията бива:

- степен 1 (<4 дефекации дневно);
- степен 2 (4-6 дефекации дневно със спешност);
- степен 3 (>7 дефекации дневно, инконтиненция, и.в. оводняване >24 ч, изисква хоспитализация);
- степен 4 – животозастрашаващо състояние, хемодинамичен колапс.

Най-често диария възниква при лечение с: 5-ФУ, капецитабин, топоизомеразни инхибитори, таксани, ерлотиниб, гефитиниб, сорафениб, сунитиниб, иматиниб, еверолимус и комбинации от тях.

Предполагаеми механизми на възникване на диарията, честота при противотуморно лечение

Лекарствен продукт	Механизъм	Честота, време за поява
Fluoropyrimidines: 5-FU Capecitabine	Потискане в митоза на клетките на епителните крипти, което води до нарушен баланс между секрцията и абсорбцията в тънкото черво	При около 50% от болните, получаващи 5-FU – седмични вливания. При половината от тях се налага парентерална хидратация
Топоизомеразни инхибитори: Irinotecan	Остро начало – холинергични свойства Отсрочена поява – деконюгиране на метаболита на CPT – SN-38 глюкуронид от чревни бактерии, което позволява директно въздействие върху чревния епител; индуцирана от лекарствени продукти продукция на проинфламаторни цитокини	Остро начало – при около 80% от болните се наблюдават леки до умерено тежки симптоми; при 10% - тежки Отсрочена поява – при около 60% - 87% от болните
Таксани –	Предизвиква исхемия на	Около 25% от болните,

Docetaxel	дебелото черво чрез: -директен ефект върху епитела (некроза) -антиангиогенен ефект	слабо изразена
Erlotinib Gefitinib	Неясен механизъм, може би играе роля потискането на EGFR, което повлиява секрецията на хлориди (повишената секреция на хлориди води до понижена натриева абсорбция)	40% - 60% от болните, рядко е тежка
Sorafenib	Неясен	30%-40% от болните, 5% - тежка степен
Sunitinib	Неясен	40% - 53% от болните, 3%- 5% - тежка степен
Imatinib	C-Kit инхибиране в чревните клетки на Cajal, директно увреждане на чревната мукоза	30% - 50% от болните, 1%-5% тежка степен
mTOR инхибитор Everolimus	Нарушена чревна микрофлора Малабсорбция	30% от болните, рядко тежка

Лечение

Пробиотиците имат благоприятен ефект за минимизиране на ефектите на 5-ФУ.

Loperamide hydrochloride – начална доза 4 mg, последвана от 2 mg на всеки 4 h. до преустановяване на диарията.

Ако диарията не се овладее през първите 12 – 24h,

Loperamide hydrochloride се назначава в по-високи дози – 2 mg на всеки 2h (до 24 h).

Ostreotide е показан за втора линия лечение при рефрактерни диарии.

Прилага се по 100 – 150 мкг - 3х дневно s.c, или 25-50 мкг/h i.v.

Адекватната хидратация, коригиране на електролитния дисбаланс, диета, са неизменна част от терапевтичните мерки при лечение на диария.

СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТ

Сърдечната дисфункция след проведено лечение при пациенти с карцином е известна още от 1960 година след широкото 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 кардио-токсичност, някои от които бяха отхвърлени, но като приложими в ежедневната практика се наложиха мониториране на оценката на лево-камерната (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 надежността 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 реверзибелна.

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

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 двукухинен 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 М- мод ехокардиографията – преместване на митрален клапен пръстен – MAPSE или пикова систолна скорост (s') от TDI

ЛК ФИ % оценена от двуразмерната ехокардиография често е недостатъчна за оценка на малките промени в ЛК контрактилност.

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.

Функция на дясна камера.

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

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 реанализират 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) .

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 отдиференциране от констриктивен перикардит, след експертна ехокардиографска оценка.

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 повтораемост 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 анилизирания образ, което трябва да се има в предвид при пациентите с онкологични заболявания.

Контрастна ехокардиография

Приложението на контрастната ехокардиография намира потенциал при 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.

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 (fluorouacil, Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)

Стрес ехокардиографията се препоръчва също и за оценка на контрактилния резерв на ЛК при пациенти със СХКТ.

Оценка на субклинична ЛК дисфункция .

Редуцираната ЛК ФИ % след базовата ехокардиография или при пациенти след приложение на антракциклини 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 отношение 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.

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, въвлечане 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 – анафилактоидна 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 комплемент). Според Европейската мрежа за лекарствена алергия (ENDA) РСЧ се класифицират на непосредствени и опосредствени. Непосредствените РСЧ възникват до един час от началото на приложението и се демонстрират клинично като уртикария, ангиоедем, ринит, конюнктивит, или бронхоспазъм; опосредствените се манифестират след повече от един час и включват предимно кожни симптоми (макулопапулозен обрив, васкулити, токсична епидермална некроза, синдром на Stevens-Johnson) и еозинофилия. Тежестта на РСЧ се класифицира в пет степени: (i) степен 1 (лека) – локална реакция, преходно зачервяване, лекарствена треска до 38° C; (ii) степен 2 (умерена) – зачервяване, лек бронхоспазъм, обрив, уртикария, задух, лекарствена треска над 38° C; (iii) степен 3 (тежка) – средно изразен бронхоспазъм, тежка локална реакция, серумна болест, алергичен оток/ангиоедем, артериална хипотония; (iv) степен 4 (животозастрашаваща) – анафилаксия; (v) степен 5 – смърт. Рискови фактори за РСЧ са повторно приложение на антитуморно лекарство, предразположение (атопия) и анамнеза (вкл. и фамилна) за лекарствена алергия.

Премедикация и/или превенция. На (Табл. 1) е представена честотата, патогенезата и клиничното протичане на РСЧ от най-често използваните цитотоксични и моноклонални противотуморни лекарства, заедно с препоръчваната 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 систолично артериално налягане (> 90 mm Hg); (iii) поставяне на пациента в положение легнал по гръб (ако липсва задух и повръщане); (iv) при тежка степен – връзка с реаниматор и включване на epinephrine; (v) поддържане на проходими дихателни пътища, обсъждане на назална кислородотерапия; (vi) мониториране на жизнените показатели през две минути до достигане на изходни (нормални) стойности; (vii) документиране на мероприятията в историята на заболяването.

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 лекарствено специфична. Лекарствено специфичната

използва опростени стандартни схеми за придружаваща медикация, каквато е тази за paclitaxel например.

Конвенционалната десенсибилизация се осъществява чрез покачване на т.нар. интравенозна скорост на инфузия (K_{in}), 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 (C_{ss}), умножена по клирънса (Cl): $K_{in} = C_{ss} \times Cl$.

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

Лекарств а	Честота на РСЧ	Патогенез а на РСЧ	Клинично представя не	Премедикаци/пре венция	Обсъждане
Цитотоксични					
Платинови соли					
Cisplatin	Лека – 0.4%, тежка – 0.8%.	Имунна реакция тип I (IV).	Минути след начало на инфузия, обикновен о след ≥ 6 курса.	–	Обсъждане на десенсиби- лизация, ако лекарството е основно; кожен тест не е надежден.
Carboplatin	Умерена – 19%, тежка – 2%.	Имунна реакция тип I (IV).	Минути до ден след начало на инфузия, обикновен о след 8 курса.	H1/H2 - блокери, кортикостероиди, бавна инфузия	Превключва не към Cisplatin при тежки слу- чаи; надежден кожен тест.
Oxaliplatin	Умерена – 25%, тежка – 1%.	Имунна реакция тип I (II).	Минути след начало на инфузия, обикновен о след 7-8 курса.	H1/H2 - блокери, кортикостероиди, бавна инфузия.	Диференцир ане между остра невротоксич ност и РСЧ; надежден кожен тест.
Таксани	30%/≤ 4% при пациенти без/със	Освобожда ване на хистамин, предизвика но от	Първи минути от инфу- зия, първи 2 курса.	Перорален dexamet hason е (-12/-6 часа), венозен H1 и H2-блоккер (-30 мин.); тридневна	Диференцир ане меж- ду РСЧ от таксан или платина при

	премедикация.	разтворител (не IgE); кръстосана реактивност – 90%.		превенция с dexamethasone при Docetaxel	комбиниране ; превключване към nab-Paclitaxel
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 doxorubicin
Антифолати Metothrexate	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-блокери; бавна инфузия.	Обсъждане на десенсибилизация или избягване; превключване от венозен към подкожен Trastuzumab или между Cetuximab-Panitumumab

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА

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

Типове екстравазации. Според потенциала си да причиняват увреждане на тъканите противотуморните лекарства се групират в три категории: невезиканти, иританти и везиканти. Невезикантите (bleomycin, gemcitabine, Methotrexate, pemetrexed, моноклонални антитела) 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. Везикантите (антрациклини, алкилиращи агенти, винка алкалоиди и таксани) причиняват везикули, разязвявания и често се манифестират с по-сериозни странични ефекти на тъканна деструкция и некроза.

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

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

Спри незабавно инфузията/инжекцията; остави венозния достъп на мястото му.

Уведоми лице с опит в боравенето с цитостатици.

Постави стерилни ръкавици.

Разчлени инфузионната система или спринцовка от венозния достъп (венокат, игла).

Маркирай мястото на екстравазация с водоустойчив маркер.

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

С еднокубикова спринцовка аспирирай всички подутини, образувани в областта на екстравазацията. Използвай нова стерилна игла за всяко убождане.

Повдигни и имобилизирай засегнатия крайник.

Консултирай 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 екстравазация.

Ако е налице слаб кожен еритем, приложи два пъти дневно намазване с Hydrocortisone 1% крем.

Покрий участъка на екстравазация със стерилна марля и я фиксирай с левкопласт.

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.

В случай на екстравазация от винка-алкалоиди и Etoposide постави върху поразения участък пакетче с топла вода

– еднократно в продължение на 60 минути.

Документирай екстравазацията в историята на заболяване.

Внимателно наблюдавай мястото на екстравазация и при поява на тъканна некроза консултирай с пластичен хирург за оперативно отстраняване на некротичните тъкани.

Таблица 2. Специфични антидоти при екстравазация на цитостатици (по Y. Wengstrom et al., Extravasation Guidelines 2015).

Цитостатик	Антидот
Cisplatin Doxorubicine Epirubicine Ifosfamide Mitomycin-C Mitoxantrone	Прилагай 14 дни компреси с Dimethyl sulphoxide 99% (DMSO) със стерилен памук на всеки 4 часа. Прилагай 3 дни dexrazoxane (Savene) I.V. – 1000 mg/m ² ден 1, 2 и 500 mg/m ² ден 3. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката. При улцерация приложи granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – по 1 флакон седмично S.C. (3 седмици).
Etoposide Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Инфилтрирай участъка със 150 IU Hyaluronidase. Поставяй пакетче с топла вода 4 пъти дневно за по 20 минути.
Carmustine Docetaxel Paclitaxel	Инфилтрирай участъка със 150 IU Hyaluronidase. Прилагай локално охлаждане за успокоение на болката.

Carboplatin Cyclophosphamide Dacarbazine Oxaliplatin	Инфилтрирай участъка с 5 ml Sodium thiosulfate (0.16 M разтвор).
---	--

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

Епидемиология

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ) е една от най-важните причини за заболяемост и смъртност при онкологичните пациенти. Двегодишната кумулативна вероятност за ВТЕ е между 0,8 и 8%.

Най-висока едногодишна вероятност за ВТЕ имат пациентите с авансирало заболяване на мозъка, белия дроб, матката, пикочния мехур, панкреаса, стомаха и бъбреците.

Честотата на ВТЕ при метастазирало заболяване е 4 до 13 пъти по-висока, сравнена с локализирано заболяване.

Рискът за рецидивираща ВТЕ е най-висок през първите месеци след поставяне на диагнозата.

По време на химиотерапия онкологичните пациенти имат 7 пъти по-висок риск за ВТЕ, сравнено с останалите пациенти.

Онкологичните пациенти имат 3 пъти по-висок риск за рецидив на ВТЕ, сравнено с останалите пациенти. 5,4% от хоспитализираните пациенти, проследени за 8-годишен период, развиват ВТЕ.

Около 25% от всички онкологични пациенти имат тромботичен инцидент в хода на заболяването.

Около 10% от пациентите с идиопатична ВТЕ се диагностицират с рак в следващите 1 до 2 години.

Пациентите на лечение с антиангиогенни лекарствени продукти (бевацизумаб, талидомид, леналидомид) рискът от тромбози е релативно повишен, като при бевацизумаб достига 33%. Пациентите с рак на млечната жлеза, които получават тамоксифен, имат 1,5 до 7,1 пъти по-висок риск от тромбоза.

Клинични рискови фактори и точков предикативен модел на свързана с химиотерапия ВТЕ при амбулаторни пациенти (по Khorana)

Рискови фактори според туморната локализация:

- Много висок риск (стомах, панкреас) – score 2.
- Висок риск (бял дроб, лимфом, гинекологични и урогенитални неоплазии) - score 1.
- Нисък риск (гърда, колоректален карцином; глава и шия) - score 1.

Хематологични и свързани с пациента рискови фактори:

- Тромбоцити преди химиотерапия ≥ 350 Г/л - score 1.
- Хемоглобин под 100 г/л и/или приложение на еритропоедин - score 1.
- Лейкоцити преди химиотерапия над 11×10^9 /л - score 1.
- BMI (body mass index) ≥ 35 - score 1.

Рискови групи – точкова система на Khorana и честота на симптоматична ВТЕ:

- Нисък риск - score 0: честота 0,3-1,5%.
- Интермедиерен риск - score 1 или 2: честота 1,8-4,8%.
- Висок риск - score ≥ 3 : честота на 6,7-12,9%.

ДИАГНОСТИКА НА ДЪЛБОКАТА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА И НА БЕЛОДРОБНАТА ТРОМБОЕМБОЛИЯ – ПРИНЦИПИ

Диагнозата на дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробната тромбоемболия (БТЕ) се основава главно на клиничните данни, изследването за D-димери и образната диагностика. Ключова за доказването на ДВТ и БТЕ е образната диагностика. Ултразвуковото изследване е златен стандарт в диагностиката на ДВТ с чувствителност 89 до 100% и специфичност 86 до 100%, особено при проксимални локализации. Компютър томографската венография е друга диагностична опция, но тя не е първи избор поради инвазивността и риска от използването на йоден контраст. Магнитнорезонансната венография предоставя отлична визуализация на вените в малкия таз, но е недостъпна и скъпа. Вентилационно-перфузионната сцинтиграфия на белите дробове и пулмоналната ангиография играят диагностична роля, но вече се изместват от нови техники. Хеликс компютърната пулмоналната ангиография е диагностичен тест на избор при БТЕ.

Следва да се има предвид, че положителен тест за D-димери може да има при неоплазия, дисеминирана интравазална коагулация, бременност, инфекция и постоперативно.

Wells точкова система – диагностични клинични критерии за БТЕ:

Клинични данни:

- Анамнеза за предходна БТЕ или ВТЕ: score 1,5

- Сърдечна честота ≥ 100 удара/мин: score 1,5
- Хирургическа интервенция или имобилизация през последните 4 седмици: score 1,5
- Хемоптиза: score 1
- Активна неоплазия: score 1
- Клинични данни за дълбока венозна тромбоза (ДВТ): score 3
- Алтернативна диагноза с по-малка вероятност за БТЕ: score 3

Клинична вероятност за БТЕ:

- вероятна БТЕ: score > 4
- невероятна БТЕ: score ≤ 4

Традиционна оценка на вероятностите:

- Висока: score > 6
- Средна: score 2-6
- Ниска: score < 2

Пациентите със score ≥ 4 имат 28 до 52% за БТЕ. Такива пациенти се изследват с подходяща образна диагностика, а пациентите с нисък score трябва да се стратифицират с тестване за D-димери.

ПРОФИЛАКТИКА НА ВЕНОЗНАТА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

Два терапевтични подхода за периперативна профилактика на ВТЕ:

Фармакологична профилактика с нискомолекулен, нефракциониран хепарин или фондапаринукс.

Механична тромбoproфилактика.

Напоследък ограничено приложение намират някои нови инхибитори на фактор Ха и директни инхибитори на протромбина. Те трябва да се прилагат внимателно, защото засега нямат антидоти. Донякъде изключение е ривароксабан, чийто ефект частично се повлиява от протромбинов плазмен концентрат.

ФАРМАКОЛОГИЧНА ПЕРИОПЕРАТИВНА ПРОФИЛАКТИКА

НА ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ

Периоперативна профилактика

Допълнителни рискови фактори за тромбоза и ВТЕ, освен самото неопластично заболяване, са напреднала възраст, продължителна имобилизация, затлъстяване и поставен централен венозен катетър.

Периоперативната профилактика с хепарин намалява честотата на ВТЕ до 13,6%, сравнено с непрофилактираните – 30,6%.

Нискомолекулните хепарини се приемат за първи избор на лечение.

Аналогични резултати се получават с нефракциониран хепарин и фондапаринукс.

При онкологични пациенти, подложени на голяма оперативна интервенция, профилактиката с хепарин е императивно препоръчителна.

Дозировка в периоперативния период

Приложението на нискомолекулен хепарин стартира 1 до 2 часа преди операцията.

При абдоминална хирургия с висок риск за ВТЕ вечерта преди операцията се прави еднократна висока доза. Първата доза нискомолекулен хепарин след операцията се прави 4 до 8 часа след края ѝ.

Нефракционираният хепарин се прави в доза 5000 Е s.c. 3 пъти дневно.

Продължителност на периоперативната профилактиката

След лапаротомия, лапароскопия, торакотомия или торакоскопия, продължила над 30 минути се провежда поне 10 дни постоперативна профилактика с нискомолекулен хепарин. При пациенти с елективна голяма коремна или хирургическа интервенция в малкия таз – до 1 месец постоперативна профилактика с нискомолекулен хепарин.

Профилактика на ВТЕ при хоспитализирани пациенти

При лежащо болни с остри медицински усложнения се препоръчва профилактика с нискомолекулен хепарин, нефракциониран хепарин или фондапаринукс.

Профилактика при амбулаторни пациенти на палиативна химиотерапия при локално авансирало или метастазирало заболяване

Рутинната тромбoproфилактика на пациенти с авансирал рак, провеждащи химиотерапия, не се препоръчва. Тя може да се има предвид при амбулаторни пациенти с висок риск.

Пациентите с рак на панкреаса и на белия дроб имат по-висока вероятност за тромбоемболичен инцидент, отколкото тези с рак на гърдата, стомашночревния тракт, овариите или на глава и шия. При тази група пациенти приложението на нискомолекулен хепарин може да е от полза.

При пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, приложението на много ниски дози синтром за поддържане стойностите на INR между 1,3 и 1,9 сигнификантно намалява риска от ВТЕ.

Профилактика при пациенти, получаващи адювантна химиотерапия и/или хормонотерапия

Не се препоръчва провеждане на тромбопрофилактика.

Профилактика при пациенти с централен венозен катетър

Не се препоръчва рутинното провеждане на тромбопрофилактика.

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И СТАНДАРТНИ ДОЗИ ЗА ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ И АМБУЛАТОРНИ ПАЦИЕНТИ

Нискомолекулни хепарини

- Dalteparin

Стандартна доза: 5000 IU s.c. веднъж дневно;

Доза при затлъстяване ($BMI \geq 40$): може да се обсъди 7500 IU s.c. веднъж дневно

- Enoxaparin

Стандартна доза: 5000 IU s.c. веднъж дневно;

Доза при затлъстяване ($BMI \geq 40$): може да се обсъди 7500 IU s.c. веднъж дневно

- Nadroparin

Стандартна доза: 2850-3800 IU s.c. веднъж дневно; Доза при висок риск: 5700 IU s.c. веднъж дневно

- Reviparin

Стандартна доза: 1432 IU s.c. веднъж дневно

Нефракционирани хепарини

- Heparin

Стандартна доза: 5000 IU s.c. на 8 до 12 часа;

Доза при затлъстяване ($BMI \geq 40$): може да се обсъди 7500 IU s.c. на 8 часа

Индиректни инхибитори на фактор Ха

- Fondaparinux

Стандартна доза: 2,5 мг s.c. веднъж дневно;

Доза при затлъстяване ($BMI \geq 40$): може да се обсъди 5 мг s.c. веднъж дневно

- Rivaroxaban

Стандартна доза: 2,5 мг 2 пъти дневно

- Apixaban

Стандартна доза: 2,5 мг 2 пъти дневно

Директни инхибитори на протромбина

- Dabigatran

Стандартна доза: 150 мг 2 пъти дневно

Антагонисти на витамин К

- Acenocoumarol

Дозировка според стойностите на INR

Антикоагулация и прогноза при пациентите с рак

Няма данни, които да препоръчват провеждането на антикоагулация с цел подобряване прогнозата на онкологичното заболяване.

Механична тромбопрофилактика

Компресиращи чорапи и уреди за интермитираща пневматична компресия може да бъдат добавени към фармакологична профилактика, но не и да са като монотерапия, освен когато фармакологична профилактика е противопоказана поради активни хеморагии.

Абсолютни противопоказания за механична профилактика:

- Активна дълбока венозна тромбоза; тежка артериална инсуфициенция.

Относителни противопоказания за механична:

- Обширен хематом; кожни рани и улцерации; тромбоцитопения под 20 Г/л или петехии; умерена артериална инсуфициенция; периферна невропатия.

ЛЕЧЕНИЕ НА ДЪЛБОКАТА ВЕНОЗНАТА ТРОМБОЗА И НА БЕЛОДРОБНАТА ТРОМБОЕМБОЛИЯ БЕЗ ХЕМОДИНАМИЧНИ НАРУШЕНИЯ

ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СОЛИДНИ ТУМОРИ

Лечение на остър епизод на ДВТ и БТЕ

При случаите на ДВТ и БТЕ без хемодинамични прояви като стандартно се прилага инициална парентерална антикоагулация с хепаринов препарат.

Прилага се нискомолекулен хепарин или непрекъсната венозна инфузия на нефракциониран хепарин в доза, съобразно телесното тегло. Това лечение продължава в пълна доза за срок от поне 5 дни и се спира след достигане на пълна антикоагулация (INR 2,0-3,0) в поне 2 последователни дни. Ако се предвижда поддържащото лечение да бъде с орален антикоагулант, то стартира от деня на приложението на хепарин.

Лечението с нефракциониран хепарин започва с болусна доза, последвана от непрекъсната 24-часова инфузия с цел достигане и поддържане стойностите на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) 1,5 до 2,5 пъти над нормата.

Лечението с инхибитора на фактор Ха фондапаринукс е с ефикасност аналогична на нискомолекулните и нефракционирани хепарини.

При амбулаторните пациенти болшинството от проучванията сочат нефракционираните хепарини като първи избор на лечение.

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И СТАНДАРТНИ ДОЗИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

Нискомолекулни хепарини

Dalteparin	Доза: 200 IU/кг s.c. веднъж дневно
Енохепарин	Доза: 100 IU/кг s.c. на 12 часа
Nadroparin	Доза: 3800-8550 IU (86 IU/кг) s.c. 2 пъти дневно
Reviparin	Доза: 2863-5153 IU (143 IU/кг, но не повече от 10307 IU) s.c. веднъж дневно

Нефракционирани хепарини

Heparin	Доза - венозно: 80 IU/кг натоварваща доза, след което 18 IU/кг/час Доза - подкожно: 333 IU/кг натоварваща доза, след което 250 IU/кг на 12 часа
---------	--

Индиректни инхибитори на фактор Ха

Fondaparinux	Стандартна доза: 5 мг (<50 кг), 7,5 мг (50-100 кг), 10 мг (>100 кг) s.c. веднъж дневно
--------------	--

При противопоказания или отказ от нискомолекулни хепарини и fondaparinux:

Rivaroxaban	Стандартна доза: 2,5 мг орално 2 пъти дневно
Apixaban	Стандартна доза: 2,5 мг орално 2 пъти дневно

Директни инхибитори на протромбина

Dabigatran	Стандартна доза: 150 мг орално 2 пъти дневно
------------	--

Продължителна поддържаща терапия след инициална терапия на ДВТ и ВТЕ

Началната фаза на лечение се последва от приложение на орален антикоагулант антагонист на витамин К (Асеноcoumarol) за срок от 3 до 6 месеца с поддържане терапевтично ниво на INR между 2,0 и 3,0. Продължителността на лечението зависи от тежестта на ВТЕ, риска от рецидив, риска от кръвоизлив, начина на живот и алтернативните терапии, като ниска доза Асеноcoumarol, аспирин или новите орални антикоагуланти. Високорискови са пациентите с множествени епизоди на ВТЕ; поява

на тромб по време на антикоагулация; развитие на антифосфолипидни антитела; дефицит на протеин S,

протеин С и антитромбин; хомозиготна мутация на фактор V Leiden и съчетана мутация на хетерозиготен фактор V Leiden с мутация на протромбиновия ген.

Лечението с Асепосумарол започва до 24 часа след първата доза хепарин.

Следва да се имат предвид широките флуктуации на INR при лекарствени взаимодействия, малнутриция и чернодробна дисфункция.

Корекция на дозата Асепосумарол според INR (схема)

- INR<2,0: покачване с 10-15%; контролен INR до 1 седмица
- INR 3,1-3,5: намаление с 0-10%; контролен INR до 2 седмици
- INR 3,6-4,0: пропускане на 0-1 доза, намаление с 10-15%; контролен INR до 1 седмица
- INR 4,1-8,9: пропускане на 0-2 дози, намаление с 10-15% +/- витамин К 2,5 мг per os; контролен INR до 2 дни
- INR>9,0: пропускане на 2 дози, намаление с 15-20% + витамин К 2,5-5 мг per os; контролен INR на следващия ден

Алтернативна продължителна поддържаща терапия:

Нискомолекулен хепарин в доза 75-80% от инициалната (например еноксапарин 150 Е/кг s.c. веднъж дневно) в продължение на 6 месеца при таргет INR 2,5 е с висока ефективност. Схемата се препоръчва при нужда от продължителна антикоагулация.

Антикоагулация с ниска интензивност (Асепосумарол) с таргет INR 1,5-2,0.

Acetylsalicylic acid (100 мг след 6 месеца антикоагулация).

Продължителност на поддържащата терапия

Сценарий 1. При пациенти с рак на гърдата на адювантна терапия с тамоксифен се препоръчва заместване на тамоксифена с ароматазен инхибитор. При такива случаи може да се има предвид продължително лечение за 6 месеца с нискомолекулен хепарин в доза 75-80% от началната.

Сценарий 2. При пациенти на адювантна химиотерапия може да се има предвид продължително лечение за 6 месеца с нискомолекулен хепарин в доза 75-80% от началната.

Сценарий 3. При пациенти с постигната пълна ремисия на потенциално излечимо заболяване (например герминативен рак) може да се има предвид продължително лечение за 6 месеца с нискомолекулен хепарин в доза 75-80% от началната. При пациенти с метастазирало заболяване, получаващи неoadювантна химиотерапия (например колоректален рак с потенциално резектабилни чернодробни метастази), риска от ВТЕ се определя индивидуално.

Сценарий 4. При пациенти с метастазирало заболяване на палиативна химиотерапия, както и при постигналите пълна ремисия, но с висок риск от рецидив, следва съвместно с пациента да се обсъди непрекъснатата антикоагулация.

Антикоагулантна терапия при рецидив на ВТЕ

Адекватно антикоагулираните пациенти с рецидив на ВТЕ трябва да бъдат изследвани за прогресия на заболяването.

Пациенти на продължителна антикоагулация с антагонист на витамин К, които получат рецидив на ВТЕ при субтерапевтични нива на INR, трябва да проведат повторно лечение с нефракциониран или нискомолекулен хепарин до постигане стабилен INR между 2,0 и 3,0.

Когато настъпи рецидив на ВТЕ при адекватно терапевтично ниво на INR, трябва да се премине на друг тип антикоагулация, например s.c. нефракциониран хепарин с поддържане терапевтично aPTT между 1,5 и 2,5 или нискомолекулен хепарин в доза според телесното тегло. Алтернатива е покачване дозата на антагонист на витамин К с таргет 3,5.

Пълна доза нискомолекулен хепарин (например далтепарин 200 Е/кг веднъж дневно) може да се има предвид при пациенти на продължителна терапия с редуцирани дози нискомолекулен хепарин или антагонист на витамин К.

Противопоказания за антикоагулация

Абсолютни противопоказания: активен мозъчен кръвоизлив, хеморагични метастази в ЦНС; активен кръвоизлив, изискващ над 2 хемотрансфузии за 24 часа.

Относителни противопоказания: хроничен клинично значим кръвоизлив, продължил над 48 часа; активен неконтролиран кръвоизлив; тромбоцитопения под 50 Г/л; тежка дисфункция на тромбоцитите (уремия, лекарствени продукти, миелодисплазия); бременност, наскоро проведена операция с висок риск за кръвене; придружаваща хеморагична коагулопатия; висок риск от травма на главата; лумбална пункция; метастази в ЦНС; интракраниални или спинални лезии с висок риск за кръвоизлив; перикардит; активна пептична или гастроинтестинална улцерация; тежка неконтролирана или малигнена хипертония; продължителна антиагрегантна терапия.

Общи съображения при лечение с нискомолекулни хепарини и фондапаринукс

Нискомолекулните хепарини и фондапаринукс се излъчват само през бъбреците и може да дадат значителен кумулативен ефект при креатининов клирънс под 30 мл/мин. При пациенти с креатининов клирънс под 25-30 мл/мин, получаващи нискомолекулен хепарин или венозен нефракциониран хепарин, се препоръчва редукция или разреждане на дозите и активно мониториране на анти-Ха-активността.

При пациенти с тегло над 120 и под 60 кг да се има предвид мониториране на анти-Ха-активността след третата доза.

Хепарин индуцирана тромбоцитопения да се има предвид при спад на тромбоцитите: контрол на кръвната картина на 7.ден, а при експозиция на хепарин през последните 3 месеца – на 3.ден.

Приложение на vena cava филтър

Филтър на vena cava inferior може да се има предвид при пациенти с рецидивираща белодробна емболия, провеждащи адекватна антикоагулация или при контраиндикации за антикоагулантна терапия (например активно кървене или дълбока хепарин индуцирана тромбоцитопения). Когато рискът от кръвоизлив се редуцира, пациентите с vena cava филтър трябва да започнат или възстановят антикоагулантната терапия с цел профилактика на дълбока тромбоза на долните крайници.

Релативни противопоказания: наличие на тромб между мястото на венозен достъп и мястото на разгръщане, предстоящи системна тромболиза, хирургическа емболектомия или пулмонална тромбартеректомия; пациенти на терапевтична антикоагулация; предстоящ MRI.

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЪР ЕПИЗОД С ТРОМБОЛИЗА

Индикации за тромболиза

- Животозастрашаваща остра проксимална ДВТ
- Остра ДВТ с опасност от гангрена на крайник
- Симптоматична илиофеморална тромбоза
- Масивна животозастрашаваща БТЕ (тежка деснокамерна дисфункция)
- Интестинална венозна тромбоза с висок риск от исхемия

Абсолютни контраиндикации за тромболиза

- Анамнеза за хеморагичен инсулт или инсулт с неизвестна причина
- Интракраниален тумор

- Ишемичен инсулт през последните 3 месеца
- Анамнеза за тежка травма, оперативна интервенция или травма на главата през последните 3 седмици
- Тромбоцити под 100 Г/л
- Активен кръвоизлив
- Хеморагична диатеза

Релативни контраиндикации за тромболиза

- Възраст над 75 години
- Бременност или първа седмица след раждане
- Невъзможност за компресия на пункционните места
- Реанимация по повод на травма
- Рефрактерна хипертония (систолично налягане над 180 мм, диастолично налягане над 100 мм)
- Напреднало чернодробно заболяване
- Инфекциозен ендокардит
- Гастроинтестинален кръвоизлив през последните 3 месеца
- Очаквана преживяемост под 1 година

ТРОМБОЛИТИЧНА ТЕРАПИЯ

Тромболитичната терапия може да се праведe посредством венозна инфузия или с катетърни техники паралелно с механична тромбектомия.

За потвърждаване на резултата след процедурата се препоръчва венография.

Тромболитична терапия при ДВТ

- Alteplase (Actilyse, tPA): флакони по 20 и 50 мг; доза 0,5-1,0 мг/час венозно
- Reteplase (Rapilysin): флакони по 10 U; доза 0,25-0,75 E/час венозно
- Streptokinase (Streptase) – флакони по 100000, 250000, 750000, 1000000 и 1500000 IU; STPase - флакони по 1500000 IU): стартира се с натоварваща доза 250 000 IU за 30 минути, след което се продължава с поддържаща доза от 100 000 IU на час 72 часа)
- Urokinase (Ukidan): флакони по 5000, 25000, 100000, 500000 и 1000000 IU; доза 200000 IU като бавна инфузия (15-30 минути), след това 100000 IU / h за 24-72 часа като непрекъсната перфузия.

Тромболитична терапия при БТЕ

Alteplase се счита за най-ефективното тромболитично средство. Прилага се в доза 100 мг венозно за 2 часа. Доза от 50 мг може да е подходяща при пациенти над 75 години, хирургична интервенция в последния месец или висок риск от кръвоизлив.

По-кратка инфузия за около 15 минути и максимална доза около 0,6 мг/кг (максимум до 50 мг), може да се използва в спешни ситуации – кардиопулмонална ресусцитация.

- Streptokinase 250 000 IU като натоварваща доза в първите 30 минути, след което инфузия 100 000/час за 24 часа (72 часа при съпътстваща ДВТ)
- Urokinase (Ukidan): доза от 300 000 IU се прилага в бавна венозна инфузия (15-30 минути), последвано от непрекъсната перфузия в доза 250 000 IU / h в продължение на 12 часа
- Tenecteplase (Metalyse) – флакони по 40мг 8000 U: доза 0,25-0,5 мг венозно

Катетърна тромболиза под ехографски контрол е терапевтична опция при пациенти с $\geq 50\%$ запушване от тромб в едната или двете главни белодробни артерии или лобарни белодробни артерии и данни за деснокамерна дисфункция. Провежда се инфузия на alteplase със скорост 1 мг/час през катетъра или 2 мг/час при двустранна БТЕ до обща доза 24 мг. Инфузията през един катетър продължава 24 часа, а през два катетъра - 12 часа.

ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМОРАГИИ, СВЪРЗАНИ С АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ

Кръвоспиращи лекарствени и кръвни продукти

	Доза	Коментари
Витамин К	1-10 мг венозно или перорално.	Инфузира се за 20-30 минути, нежеланите реакции са редки. Ефектът настъпва след 6 часа при венозен и 24 часа след перорален прием. Големите дози може да причинят резистентност към синтром при подновяване на лечението. Не се препоръчва мускулно или подкожно приложение
Протаминсулфат	12,5-50 мг венозно	Предизвиква пълно неутрализиране на нефракционирания и 60-80% на нискомолекулярния хепарин. Няма ефект при лечение с fondaparinux
Тромбоцитен концентрат	1 аферезна единица или 5-8 единици от цяла кръв	Прилага се при пациенти с антиагрегантна терапия. Тромбоцитите се покачват с до 30 Г/л. Таргетният тромбоцитен брой варира
Прясно замразена плазма	10-30 мл/кг.	Замества всички фактори на коагулацията, но не може да постигне пълна корекция. Хемостазата обикновено изисква нива на

		коагулационните фактори около 30%. Фактор IX може да достигне само до 20%. Кратък полуживот, може да изисква повторна доза след 6 часа. Има голям обем и може да са нужни часове за затоплянето и вливането ѝ
Протромбинов комплекс концентрат (РСС)	25-50 Е/кг.	Бърза и пълна корекция на INR при лекувани със синтром пациенти. Малък инфузионен обем за 10-30 минути. Риск от тромбози 1,4%. Контраиндициран при анамнеза за хепарин индуцирана тромбоцитопения. Кратък полуживот, може да изисква повторна доза след 6 часа. Да се има предвид прянозамразена плазма, ако се ползва 3-факторен РСС
Рекомбинантен фактор VIIa (rFVIIa, Novoseven)	15-90 мкг/кг.	Бърза инфузия на малък обем. Бърза и пълна корекция на INR при лекувани със синтром пациенти, но може да не спре хеморагията, защото замества само фактор VIIa. Риск от тромбоза 5-10%. Кратък полуживот, може да изисква повторна доза след 2 часа
Аминокапронова киселина	4-5 г i.v./per os за 1 час, после по 1г/час на 8 часа (максимална доза 24 г/24 часа).	Може да повиши риска от тромбоза. Може да кумулира при пациенти с бъбречна недостатъчност – редуция на натоварващата доза или скоростта на инфузия. Внимание или избягване при хематурия от горните пикочни пътища
Транексамова киселина	1300 мг per os на 8 часа	Индикация при менорагия. Другите индикации са off label

Приложение №1: Лекарствени форми на регистрираните в Р България най-често употребявани препарати за антикоагулация

НИСКОМОЛЕКУЛНИ ХЕПАРИНИ

(активност в IU anti-Xa)

Dalteparin	спринцовки по 0,2 мл 2500 IU; 0,2 мл 5000 IU; 0,3 мл 7500 IU; 0,4 мл 10000 IU; 0,5 мл 12500 IU; 0,6 мл 15000 IU; 0,72 мл 18000 IU ампули по 2,0 мл 10000 IU флакони по 4,0 мл 25000 IU
Nadroparin	спринцовки по 0,2 мл 1900 IU; 0,3 мл 2850 IU; 0,4 мл 3800 IU; 0,6 мл 5700 IU; 0,8 мл 7600 IU; 1,0 мл 9500 IU

Nadroparin	спринцовки по 0,6 мл 11400 IU; 0,8 мл 15000 IU; 1,0 мл 19000 IU
Nadroparin	флакони по 5,0 мл 47500 IU
Епохарин	спринцовки по 0,2 мл 2000 IU, 20 мг; 0,4 мл 4000 IU, 40 мг; 0,6 мл 6000 IU, 60 мг; 0,8 мл 8000 IU, 80 мг; 1,0 мл 10000 IU флакони по 3,0 мл 30000 IU, 300 мг
Reviparin	спринцовки по 0,25 мл 1432 IU; 0,6 мл 3436 IU; 0,9 мл 5153 IU; 1,0 мл 5726 IU
Reviparin pen	Многодозови писалки по 3,0 мл 17178 IU и ; 6,0 мл 34356 IU

НЕФРАКЦИОНИРАН ХЕПАРИН

Heparin

Heparin natrium:

флакони по 5,0 мл 25000 IU

АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К

Асеносcoumarol таблетки по 4 мг

ИНДИРЕКТНИ ИНХИБИТОРИ НА ФАКТОР Ха

Fondaparinux спринцовки 0,3 мл 1,5 мг; 0,5 мл 2,5 мг; 0,6 мл 7,5 мг

Rivaroxaban таблетки по 2,5 мг

Apixaban таблетки по 2,5 мг

ДИРЕКТНИ ИНХИБИТОРИ НА ПРОТРОМБИНА

Dabigatran Капсули по 75 и 110 мг

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХЕМОРАГИЧНА ДИАТЕЗА

При онкологичните пациенти могат да настъпят различни хеморагични усложнения, чиято честота при напреднало заболяване достига 6-10%. Тежестта им варира от отклонения в лабораторните показатели до застрашаващи живота

кръвоизливи. Причиняват се от самото заболяване (директна съдова инвазия или паранеопластичен ефект), усложнения от лечението или поради други немалигнени фактори.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОНКОЛОГИЧЕН ПАЦИЕНТ С КРЪВОИЗЛИВ

Първата стъпка е детайлно проучване на онкологичната анамнеза и особено на наскоро проведеното лечение. Повишено внимание е необходимо, когато хеморагичната диатеза е инициална проява.

Основни лабораторни тестове

- Протромбиново време (PT)
- International normalized ratio (INR)
- Активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)
- Тромбоцитен брой
- Фибриноген

Интерпретация на коагулационните тестове – основни лабораторни констелации

Изолирано повишение на PT/INR. Показателно е за дефицит на фактор VII:

Загуби на фактор VII в екстрацелуларни и екстравазални пространства (отоци, асцит, плеврален излив – т.н. third spacing) и повишена консумация, например при дисеминирана интравазална коагулация (ДИК)

Нарушена чернодробна функция при метастази в черния дроб или хронично чернодробно заболяване

Дефицит на витамин К: лечение с антагонист на витамин К; малнутриция

Сепсис

Изолирано повишение на aPTT. Показателно е за изолиран дефицит на някои коагулационни фактори:

Изолиран дефицит или инхибитор (фактори VIII, IX, XI, XII; контактен фактор, прекаликреин, високомолекулен кининоген)

Наличие на лупусен антикоагулант

Лечение с хепарин

Съчетано повишение на PT/INR и aPTT. Показателно е за множествен или изолиран дефицит на някои коагулационни фактори и на хипофибриногенемия:

Множествен дефицит при хронично чернодробно заболяване и ДИК

Изолиран дефицит или наличие на специфичен инхибитор (фактори X, V или II)

Хематокрит >60% (хемоконцентрация) или хемодилуция

Високи хепаринови нива

Тежък дефицит на витамин К

Хипофибриногенемия $<0,5-0,8$ г/л, дисфибриногенемия и диспротеинемия

Тромбоцитен брой

При тромбоцитопения задължително трябва да се направи кръвна натривка за търсене на тромбоцитни агрегати, които са причина за лъжливи резултати. Натривката се изследва и за наличие на шизоцити - маркер за тромботична микроангиопатия (ТМА).

При отсъствие на скорошна химиотерапия диференциалната диагноза на тежката изолирана тромбоцитопения (под 10 G/l) основно включва имунна тромбоцитопения, фармакологично индуцираната тромбоцитопения и пострасфузионна пурпура.

Изследвания при тромбоцитна дисфункция и повишена фибринолиза

Провеждат се специализирани хемостазни тестове: изследване на тромбоцитната функция (например с автоанализатор тип PFA1000), еуглобулинов тест, тромбоеластография и определяне нивата на факторите на кръвосъсирването.

ХЕМОРАГИЧНА ДИАТЕЗА ПРИ ДЕФЕКТИ В КОАГУЛАЦИЯТА

Дисеминирана интравазална коагулация

Дисеминираната интравазална коагулация (ДИК) е често усложнение при онкологични пациенти. Клиничните изяви на ДИК се дължат на несъответната тромбинова активация, която води до:

- Превръщане на фибриногена във фибрин
- Активация и консумация на тромбоцити
- Активация на фактори V и VIII
- Активация на протеин С и разграждане на фактори Va и VIIIa
- Активация на ендотелните клетки
- Екссесивна фибринолиза

Лабораторна находка

Тромбоцитният брой обикновено е намален, но при хроничните форми на ДИК може да е нормален. Серумният фибриноген при остър ДИК е намален, но при хроничен ДИК

може да е в „норма“. От базисните хемостазни изследвания тромбоцитопенията е най-чувствителния скрининг тест. Най-специфичен тест за ДИК е нивото на D-димери.

Хеморагичен вариант на ДИК

Въпреки инициалния процес на активирана коагулация, тромбоцитопенията и повишената фибринолиза често причиняват кръвоизливи. Типичен пример на ДИК с ексцесивна фибринолиза се наблюдава при простатен аденом.

Хеморагичен вариант на ДИК е суспектен при пациенти с ексцесивна или несъответстваща на инвазивната процедура хеморагия. При тежък ДИК обикновено аРТТ и РТ са повишени, но може да са и нормални при хроничните форми. аРТТ при тежък остър ДИК може да е скъсено.

Тромботичен вариант на ДИК

Представлява съчетание на ексцесивна тромбоза при онкологичен пациент с ДИК – синдром на Trousseau. Обширно артериално и венозно тромбообразуване се наблюдава често и обичайно е рефрактерно на лечение със синтром. Пациентите може да имат нетромботичен ендокардит и множествена емболия.

Лечение на ДИК при онкологични пациенти

Изключително важно е лечението на а подлежащото онкологично заболяване.

При намалени фактори на кръвосъсирване и настъпил кръвоизлив се провежда заместване на дефицитните фактори.

Насоки за заместителна терапия при ДИК според кръвната картина и рутинните коагулационни тестове:

Показател	Терапевтично поведение
Хематокрит под 21%	Трансфузия на еритроцитен концентрат
Фибриноген под 1,5 g/l	Трансфузия на 10 Е криопреципитат
Тромбоцити под 50-75 G/l	Трансфузия на 1 тромбоцитен концентрат от афереза или 6 до 8 сака от единични донори
INR>2,0 и удължено аРТТ	Трансфузия на 2 до 4 Е прясно замразен плазма

Хепаринова терапия

Предвижда се при пациентите с тромботичен вариант на ДИК. В случаите, когато пациентът изисква често заместване на дефицитните фактори (например при простатен и стомашен аденокарцином), понякога може внимателно да се използва хепарин с цел намаление на трансфузионната зависимост. За мониториране на антикоагулацията вместо aPTT трябва да се изследват специфичните нива на хепарин.

Придобита болест на von Willebrand

Придобита болест на von Willebrand (VWD) се среща предимно при малигнени хемопатии, но понякога се наблюдава при туморите на Wilms, както и при лечение с някои лекарствени продукти, като ципрофлоксацин. Най-честите симптоми са мукозни кръвоизливи (често епистаксис или гастроинтестинален кръвоизлив) и дифузно просмукване на хирургичните рани с кръв. PT и aPTT обикновено са удължени. При VWD тип I тоталният von Willebrand протеин е намален, при VWD тип II има загуба на мултимери с високо молекулно тегло (HMWM).

Лечение

Дезмопресинът е ефективен при много пациенти, предимно с VWD тип I, но често обемът и продължителността на отговора са ограничени. При леки и средно тежки кръвоизливи комбинирането с антифибринолитици е полезно. При тежки кръвоизливи е показан комбиниран концентрат от фактор VIII и фактора на von Willebrand (VWF:RCo).

При много тежки кръвоизливи, които не се повлияват от VWF:RCo или при животозаплаващ кръвоизлив е показан рекомбинантен фактор VIIa (rFVIIa).

Лечение с дезмопресин

Лекарствен продукт	Доза
Desmopressin - венозен	0,3 mcg/kg i.v. за 15-30 минути* на 12-24 часа
Desmopressin - интраназален	150 mcg (1 впръскване) – пациенти под 50 kg** 150 mcg (2 впръсквания) – пациенти над 50 kg** на 12-24 часа

Предоперативно 30 минути преди процедурата

** Предоперативно 2 часа преди процедурата

Лечение с комбиниран концентрат от фактор VIII и фактор на von Willebrand

Терапевтична Доза

VWF:RCo 40-80 IU /kg i.v. на 8-12 часа

Лечение с комбиниран концентрат от фактор VIII и фактор на von Willebrand

Лекарствен продукт	Доза
VWF:RCo	40-80 IU /kg i.v. на 8-12 часа

Лечение на много тежки и рефрактерни кръвоизливи при придобита VWD и придобити инхибитори на фактор VIII с рекомбинантен фактор VIIa

Лекарствен продукт	Доза
rFVIIa	90 mcg/kg i.v. болус*

Необходимостта от следваща доза и интервала на приложение се определят според клиничните обстоятелства

Придобити инхибитори на фактор VIII

Дефицитът на фактор VIII поради развитие на автоантитела е най-честият придобит дефицит на коагулационни фактори при възрастни пациенти с рак.

За разлика от конгениталната хемофилия, пациентите с придобити инхибитори често имат екхимози, покриващи обширни зони на тялото и може да имат масивни мускулни и мекотъканни кръвоизливи.

Изследването на хемостазата показва удължено aPTT, положителен скрининг тест за инхибитор и ниски нива на фактор VIII.

При тежки и животозаплахващи кръвоизливи рекомбинантният фактор VIIa (rFVIIa) е средство на избор в доза 90 mcg/kg на всеки 2 до 3 часа до спиране на кръвоизлива.

За елиминиране на автоантителата кортикостероидите се средство от първи избор, като може да се комбинират с циклофосфамид и ритуксимаб.

Лечението на това състояние трябва да се проведе преди големи инвазивни процедури, защото успешното лечение на тумора не води до елиминиране на инхибиторите.

Нарушения в коагулацията, свързани с лекарствени продукти

Нарушения в коагулацията, съчетани с хемолиза

Могат да се развият след приложение на цефалоспорини от втора и трета генерация, особено цефотетан и цефтриаксон, но са наблюдавани и при лечение с карбоплатина и оксалиплатина.Свързаният с цефалоспорини синдром настъпва 7 до 10 дни от началото

на лечение, понякога и само след една доза. Настъпва тежка хемолиза с позитивен тест на Coombs, хипотония и ДИК. Често състоянието се приема за сепсис, пациента се реекспонира на цефалоспорин, което влошава клиничната картина. Изходът често е фатален поради настъпване на масивна хемолиза и тромбоза. Пациентите може да отговорят на агресивна терапия с плазмообмен, диализа и кортикостероиди.

Нарушения в коагулацията, свързани с таргетна терапия

Наблюдавани са нарушения в коагулацията при лечение с инхибитори на VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и др.), тирозинкиназни инхибитори и инхибитори на ВТК.

ХЕМОРАГИЧНА ДИАТЕЗА ПРИ НАРУШЕНИЯ НА ТРОМБОЦИТНИЯ БРОЙ И ТРОМБОЦИТНАТА ФУНКЦИЯ

Тромбоцитопения

Имунна тромбоцитопения

Имунната тромбоцитопения (ИТП) обикновено е усложнение при хроничната лимфоцитна левкемия, лимфомите и болестта на Hodgkin, но се среща и при солидни тумори. Тя може да настъпи преди онкологичното заболяване, по време на заболяването, както и години след постигане на ремисия.

Диагнозата на ИТП по същество е *diagnosis per exclusionem*. Особено важна е подробната лекарствена анамнеза.

Животозастрашаваща хеморагия е необичайна при тромбоцити над 10 G/l, освен при придружаваща коагулопатия, друг съпътстващ кръвоизлив или друго рисково съпътстващо заболяване. Първична терапия обикновено са кортикостероидите. При рефрактерна на кортикостероиди ИТП с тежка тромбоцитопения (под 10 G/l), която заплашва живота на пациента, е показано терапия с интравенозен имуноглобулин или единична интравенозна доза на анти-D анти тяло при Rh-позитивни пациенти преди спленектомия. На това лечение в рамките на 24 до 48 часа отговарят над 80% от пациентите.

Клиничното протичане на ИТП често е независимо от хода на подлежащата неоплазия.

Първа линия на лечение при тежка животозаплашваща ИТП

Лекарствен продукт	Стандартна доза
Метилпреднизолон	1-1,5 mg/kg i.v. дневно с гастропротектор
Дексаметазон	40 mg i.v. дневно с гастропротектор за 4 дни всеки 2-4 седмици, в 1-4 цикъла

Венозен неспецифичен имуноглобулин	0,4 g/kg i.v. дневно за 5 дни или i.v. инфузия на 1 g/kg/дневно за 1-2 дни
Венозен анти-D имуноглобулин	50-75 mcg/kg i.v. инфузия

Фармакологично индуцирана тромбоцитопения

Типично настъпва 1 до 3 седмици след включването на нов лекарствен продукт. Приемът на суспектния лекарствен продукт трябва веднага да бъде преустановен. Ако епизодът настъпва след прием на няколко нови лекарствени продукти, най-добрият подход е да се спре този, който най-често е свързан с тромбоцитопения. При спешни състояния подходът е както при имунната тромбоцитопения, но най-често пациентите се възстановяват след елиминирането на лекарствения продукт от организма.

Лекарствени продукти, причиняващи тромбоцитопения при онкологични пациенти:

- Иринотекан
- Хепарин
- Антибиотици: амфотерицин В, ванкомицин, метицилин, пиперацлин, рифампицин, триметоприм-сулфаметоксазол
- Антагонисти на гликопротеин IIb / IIIa: абциксимаб, тирофибан, ептифибатид
- H2-блокери: симетидин, ранитидин
- Нестероидни противовъзпалителни средства
- Разни: ацетаминофен, карбамазепин, хидрохлортиазид, хинин

Пострансфузионна пурпура

Клинично се проявява с тежки кръвоизливи, настъпващи 1 до 2 седмици след преливане на кръвен продукт. Пациентите са хомозиготни за минорен специфичен тромбоцитен антиген и имат антитела най-често към тромбоцитния антиген PLA1.

Ключ към диагнозата е настъпването на тромбоцитопения при пациент, типично при жена, след трансфузия на еритроцитен или тромбоцитен концентрат в последните 7 до 10 дни. Лечението се провежда с интравенозен имуноглобулин и плазмафереза. При последваща необходимост от трансфузия на тромбоцити препоръчително е да се подбират PLA1- негативни тромбоцити, което затруднява трансфузионната терапия.

Хепарин индуцирана тромбоцитопения

Хепарин индуцираната тромбоцитопения (ХИТ) се дължи на образуваните антитела срещу комплекса хепарин-тромбоцитен фактор 4, което води до тромбоцитна и

моноцитна активация и тромбози. ХИТ е обичайна при онкологичните пациенти и е свързана тежки тромботични усложнения. Честотата на ХИТ при лечение с нефракциониран хепарин е 1 до 5%, а при лечение с нискомолекулен хепарин – под 1%. Настъпва обикновено 4 до 10 дни след началото на лечение, но понякога този срок се удължава до 100 дни.

Клинично ХИТ протича с венозни или артериални тромбози и кожни некрози на местата на подкожна апликация на хепарин. Петехии и други белези на мукозни и кожни хеморагии не се наблюдават. Възможни са анафилактични реакции до 30 минути при венозен болус или подкожна инжекция на хепарин.

ХИТ е суспектна при внезапен спад на тромбоцитите с над 50% или при спад на тромбоцитите под 100 G/l при лечение с хепарин и в отсъствие на алтернативни причини за тромбоцитопения. Диагностични хемостазни тестове са ELISA за патогенни антитела срещу тромбоцитен фактор 4, тест за тромбоцитна активация и тест за тромбоцитна агрегация.

Лечение и профилактика на хепарин индуцираната тромбоцитопения

Лекарствен продукт	Дозировка
Argatroban – терапевтична доза	2 mcg/kg/мин i.v. инфузия*
Fondaparinux – терапевтична доза	7,5 mg/kg s.c. дневно (под 50 kg - 5 mg/kg; над 100 kg - 10 mg/kg)
Fondaparinux – профилактична доза	2 mg/kg s.c. дневно
Dabigatran	150 mg p.o. 2 пъти дневно
Rivaroxaban	2,5 mg p.o. 2 пъти дневно
Apixaban	2,5 mg p.o. 2 пъти дневно

Доза при aPTT 1,5 до 3 пъти над нормата; намаление на дозата до 0,5 mcg/kg/мин при тежко чернодробно заболяване. При системна мултиорганна недостатъчност дозата се намалява до 1,0 mcg/kg/мин.

Тромботични микроангиопатии

Тромботична микроангиопатия (ТМА) по типа на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) и хемолитико-уремичен синдром (ХУС) е суспектна при всяка комбинация от тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия (наличие на шизоцити и хемолиза) и органна увреда (най-често на бъбреци, чернен дроб и/или мозък). Пациентите може да имат неврологична симптоматика, като главоболие, объркване, гърчове или инсулт. Тромбоцитопенията варира от минимална до екстремно тежка. LDH е повишена, а хаптоглобинът – понижен или липсващ. Много от пациентите имат придобит дефицит на ADAMTS13. Нелекуваната ТТП е фатално

заболяване със смъртност 95 до 100% преди въвеждане на плазмаферезата. Понастоящем плазмообменната плазмафереза е крайъгълен камък в лечението на ТТР, като смъртността падна под 20%. При невъзможност за плазмафереза се трансфузира пряко замразена плазма в доза 15-30 ml/kg дневно. Паралелното приложение на имunosупресия (кортикостероиди, винкристин) или на ритуксимаб често води до продължителни ремисии.

При онкологични пациенти ТМА е най-честа при метастатичните солидни тумори, при костномозъчни и белодробни метастази. Плазмообменът при такива пациенти не е ефективен, но ТМА може да се повлияе, ако туморът отговаря на терапия.

Фармакологично свързана тромботична микроангиопатия

Синдром на ТМА може да усложни лечението с:

- Гемцитабин
- Митомицин С
- Инхибитори на калциневрина: циклоспорин, такролимус, воклоспорин
- Тиенопиридинови антиагреганти: тиклопидин, клопидогрел

Понастоящем от цитостатиците най-често ТМА причинява гемцитабинът (0,1 до 1%). ТМА обикновено се предшества от тежка хипертония. Асоциираната с гемцитабин ТМА може да е отсрочена, а състоянието често е рефрактерно на терапия или фатално. Приложението на плазмообмен е противоречиво. Има съобщения за повлияване от инхибитора на комплемент екулизумаб.

ТМА може да усложни автоложната и алогенна стволовоклетъчна трансплантация.

ТРАНСФУЗИЯ НА ТРОМБОЦИТНИ КОНЦЕНТРАТИ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ

Възприето е, че при стабилни пациенти трансфузионният праг за тромбоцити е 10 G/l, което редуцира риска от тежък кръвоизлив. Трансфузионният праг се модифицира според клиничните обстоятелства и придружаващите заболявания.

Обичайната доза е 5 или 6 Е тромбоцитен концентрат от единични донори или 1 Е тромбоцити от афереза. Теоретично такава доза може да покачи тромбоцитите с 50 до 70 G/l, но често отговорът се компрометира от съпътстващо заболяване или кръвоизлив.

Тромбоцитна рефрактерност

Пациенти, при които се очаква лош отговор, трябва да се изследват 15 минути след тромбоцитната трансфузия. Ако няма покачване на тромбоцитите или то е минимално (под 20 G/l), вероятно се касае за тромбоцитна рефрактерност. При добър отговор след 15 минути, но лош след 24 часа вероятно не се касае за рефрактерност, а за консумация, фебрилитет, сепсис, фармакологично повлияване или спленомегалия. При наличие на HLA антитела (алоимунизация) може да се трансфузират HLA-съвместими тромбоцити, но това е трудно достъпно и неефективно в 20 до 70% от случаите. Може да се търсят кръстосано съвместими тромбоцити, но това не винаги е възможно.

Спешни мерки при тромбоцитна алоимунизация и рефрактерност

Мярка	Коментар
Търсене на други причини за тромбоцитопения	Изследване за ХИТ, лекарствени продукти и др.
Тромбоцитен "drip"	Продължителна трансфузия (над 4-6 часа) на 1Е тромбоцитен концентрат или 1Е от афереза на 6 часа
ε-аминокапронова киселина	4-5 g i.v./per os за 1 час, после по 1 g/час на 8 часа (максимално 24 g/24 часа).
Транексамова киселина	10 mg/kg per os на 8 часа

При заплашващи живота кръвоизливи може да се приложи rVIIa.

При тромбоцитна рефрактерност с артериален кръвоизлив има съобщения за повлияване от ангиографска интраартериална трансфузия на тромбоцити.

КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ

Епидемиология

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

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.

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

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

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.

Етиологична класификация

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

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.

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 сицидни 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.

Международни валидирани инструменти за оценка на болка.

- 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

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 аналгетиците да се назначават и приемат от редовно „по часовник“.

Не се препоръчва приемането на аналгетичните лекарства да бъде „при нужда“.

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

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

Доза, вид и път на приемане на аналгетични лекарства

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

Таблица 1. Категоризиране на онкологична болка и избор на правилен аналгетик.

Аналгетична стълба на СЗО	Интензивност на болката (оценка по NRS)	Аналгетик на избор
Първо стъпало (лека болка)	< 3 / 10	Paracetamol или НСПВС
Второ стъпало (лека към умерено интензивна болка)	3 - 6 / 10	Слаб опиоид ± paracetamol и/или НСПВС

Трето стъпало (умерена към силна и непоносима болка)	> 6 / 10	Силни опиоидни аналгетици ± paracetamol и/или НСПВС
--	----------	---

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

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

Болни с умерена болка се лекуват с комбинирани лекарствени продукти, съдържащи най-често paracetamol, acetysal или НСПВС и слаб бързо действащ опиоиден аналгетик, като codeine, dihydrocodeine, tramadol или propoxyphen (Табл. 4, 5). При употребата на лекарствени продукти 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.

Таблица 2. Избрани НСПВС, приложими за лечение на онкологична болка – първо стъпало на СЗО.

Вещество	Широко разпространени- форми и грамаж	Време до начало на действие (минути)	Предупреждения	Максимална дневна доза
Acetaminophen (paracetamol)	Табл., супузитории 500- 1000 mg	15-30	Хепатотоксичност	4 x 1000 mg
Acetysal	Табл. 500-1000 mg	15-30	ГИТ токсичност, алер- гия, инхибитор на	3 x 1000 mg

			тромбоцити,	
Ibuprofen	Табл. 200-400-600 mg, 800 mg с модифицирано освобождаване, топикални гелове	15-30; 120+	ГИТ и ренална токсичност	4 x 600 mg; 3 x 800 mg модифицирано освобождаване
Ketoprofen	Табл. 25-75 mg; табл. 100- 150- 200 mg с модифицирано освобождаване	30+	ГИТ и ренална токсичност	4 x 75 mg; 2 x 200 mg
Diclofenac	Табл. 25-50-75 mg; табл. 100 mg с модифицирано действие	30-120	ГИТ и бъбречна токсичност	4 x 50 mg; 2 x 100 mg
Mefenamic Acid	Капс. 250-500 mg	30+	ГИТ токсичност бъбречна токсичност	4 x 500 mg
Naproxen	Табл. 250-375- 500 mg	30+	ГИТ и бъбречна токсичност	2 x 500 mg
Metamizole*	Табл. 500 mg; сол. 500 mg/ ml; амп. 1000 mg/2 ml	15-30	ГИТ и нефротоксичност, левкопения и агранулоцитоза, синдром на Lyell	4-6 x 500-1000 mg
* Metamizole не е част от правилата на ESMO; ГИТ – гастроинтестинален тракт; СЗО – Световна здравна организация				

Таблица 3. Сравнение на избрани опиоидни аналгетици от второ стъпало на аналгетичната стълба на СЗО.

Вещество	Форми и грамаж	Относител на ефективност спрямо morphine	Продължен ие на ефект (часове)	Максимал на дневна доза	Стартова доза без предварител на подготовка
Dihydrocodeine	Модифицирано освобождаване табл. 60-90-120 mg	0.17	12	240 mg	60-120 mg
Codeine	Табл. 15-30-60 mg	0.1-0.2	4-6	360 mg	15-60 mg
Tramadol	Капки 100 mg/ml; табл.	0.1-0.2	2-4	400 mg	50-100 mg

	50 mg; модифицира но освобождава не 100-150- 200 mg		12		
--	--	--	----	--	--

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. 4) 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.

Таблица 4. 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
Morphine sulfate	Орален	1	Без горна граница ^в	20-40 mg
Morphine	I.V., S.C.	3	Без горна граница ^в	5-10 mg
Oxycodone	Орален	1.5-2	Без горна граница ^в	20 mg
Hydromorphone	Орален	7.5	Без горна граница ^в	8 mg
Трансдермален Fentanyl	ТДС	+4 ^с	Без горна граница ^в	12 mcg/h ^д
Buprenorphine	Орален	75	4 mg	0.4 mg
Buprenorphine	I.V	100	3 mg	0.3-0.6 mg
Buprenorphine трансдермален	ТДС	+4 ^с	140 mcg/h	17.5-35 mcg/h
Methadone	Орален	4-8-12 ^с	Без горна граница ^в	10 mg
Nic Morphine	Орален	1	20 mg	5 mg

Nic Morphine	I.V.	3	20 mg	5 mg
^a 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. ^b максималната доза зависи от развитието на тахифилаксия ^c калкулира се с конверсия от mg/d в mcg/h. ^d 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. ^e 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.				

За лечение на интензивна онкологична болка като лекарствен продукт на първи избор се препоръчва орален morphine.

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

При конверсия от орален към парентерален morphine се препоръчва относителната еквивалентна мощ да варира между 1:2 и 1:3. Силните опиоиди могат да се комбинират и да се прилагат едновременно с неопиоидни аналгетици (първо стъпало от стълбата на СЗО).

При наличие на увредена бъбречна функция опиоидните аналгетици следва да се прилагат внимателно при редуцирана доза и удължен интервал. Най-безопасен е buprenorphine и е опиоиден аналгетик на избор при болни с хронична

бъбречна недостатъчност от степен IV (очаквана гломерулна филтрация под 30 ml/min).

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

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 денонощие, следва да се ревизира и адаптира базовото обезболяване с бавно действащи опиоиди. За постигане на контрол над пробивна болка се предпочитат опиоидни аналгетици с бързо начално действие и кратка продължителност на ефекта. След завършване на периода на титриране се преминава към прилагане на бавно действащи опиоиди.

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

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. Редукцията ѝ може да се осъществи или чрез прилагане на ко-аналгетици, или с прилагане на алтернативен подход на лечение – провеждане на нервен блок или лъчелечение. Други стратегии включват продължително- то прилагане на антиеметици (при повръщане), лаксативни средства (при запек), големи транквилизатори (при объркване) и психостимуланти (при сънливост). naloxone е кратко действащ венозен опиоиден антагонист, който е в състояние бързо да антагонизира ефекта и симптомите при свръхдозирание на опиоиден аналгетик.

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.

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.

Лечение на невропатична и резистентна болка

Когато болката не се контролира ефективно с помощта на фармакологични средства, може да бъде повлияни от прилагане на инвазивни анестезиологични или неврохирургически методи. Ограничен брой доказателства подкрепят прилагането на суб анестетични дози ketamine при непоносима болка. Невропатична болка може да не се контролира ефективно само с помощта на опиоидни аналгетици. Трициклични 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 трициклични антидепресанти и/ или с антиконвулсанти (Табл. 5). При притискане на нервни структури добър ефект се получава от прилагане на стероиди. Lidocaine и неговия орален аналог mexiletine са по-ефективни в сравнение с плацебо при намаляване на интензивност на невропатичнаболка.

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

Таблица 5. Избрани адювантни лекарствени продукти за лечение на невропатична болка.

Вещество	Широко разпространени форми и грамаж	Лекарствена група	Седиращо действие	Вариране на дневните дози (mg)
Amitriptyline	Табл. 25-50 mg	Антидепресант	+++	50-200
Clomipramine	Табл. 10- 75 mg	Антидепресант	(+)	50-200
Nortriptyline	Табл. 10-25 mg	Антидепресант	+	50-100
Fluoxetine	Табл. 20 mg	Антидепресант	+	20-80
Duloxetine	Табл. 30-60 mg	Антидепресан	+	60-120

Carbamazepine	Табл. 200-400 mg	Антиконвулсант	+	400-1600
Gabapentin	Табл. 200-300-400-800 mg	Антиепилептик	+	900-3600
Pregabalin	Табл. 25-50-75-100-150-200-300 mg	Антиепилептик	+	150-600
Haloperidol	Капки, табл., ампули	Невролептик	+	3-20
Chlorpromazine	Капки, табл., ампули, супозитории	Невролептик	+	25-200

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 седиране може да бъде единствена възможност. Често прилагани лекарствени продукти са опиоидни аналгетици, невролептици, бензодиазепини, барбитурати и prorofol. Налага се титриране на дозата. Задължителна е непрекъсната оценка на изпитваното от болния страдание по време на процеса на седиране.

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 състояние, влязло в употреба от януари 2009 г.

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 (Ostreoscan) в условията на гама спект. и невроендокринни тумори се препоръчва оценка с трифазна КТ.

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

Ако при първоначално верифициране на дадена туморна локализация е доказана диагностична стойност на КТ, осъществена като част от PET/CT, по-нататък за измервания по RECIST може да се използва самостоятелна КТ.

Методът на ЯМР притежава отличен контраст, пространствена и времева резолюция, обаче съдържа много показатели, които значително повлияват върху качеството на изображението, видимостта на лезията и измерването ѝ. Не се препоръчва ЯМР при тумори на гръден кош.

Исходно 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).

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.

Оценка на лимфни възли

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

Измерване на костни лезии

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

Кистични лезии

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

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.

Лезии, твърде малки за измерване

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

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”.

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.

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”).

Нови лезии

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

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

Определение за пълна и частична ремисия

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

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

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

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

VII.Определение за прогресираща болест

При наличие на изходни прицелни лезии прогресираща болест (PD) се приема тогава, когато е налице увеличение на SLD $\geq 20\%$ спрямо надира (най-ниския сбор от диаметри, измерен от началото на лечението) и нарастване минимум с 5 mm над него. Когато сборът е много малък, нарастване в рамките на допустима грешка в измерването (2-3 mm) може да доведе до увеличение с 20%. Затова се налага дефиниране на понятието недвусмислена прогресия. Недвусмислена прогресия на съществуващи неприцелни лезии се определя тогава, когато:

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

Оценка с PET/CT

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

(i) ако положителна PET при проследяване съответства на нова локализация на болестта, това е прогресия; (ii) ако поло- жи- телна 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.

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/гърден кош	2 месеца
СТ на синуси, гърден кош	При необходимост
SPECT/CT(Костна сцинтиграфия)	12 месеца за първите 5 години
PET /CT	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 гърден кош	6 месеца
Сонография на коремни органи	6 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
СТ на гърден кош и коремни органи	12 месеца за първите 5 години
SPECT/CT	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 гърден кош	При симптоматика
Сонография на коремни органи	2 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
СТ на гърден кош и абдомен	12 месеца за първите 5 години
SPECT/CT	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	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
РЕТ/СТ	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 B12	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
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 операция- та 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
MRT	При необходимост
Колоноскопия	1 година
Туморен маркер CEA 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
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
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

Легенда: СПЕКТ/СТ; PET/СТ; СТ – компютър-томография; MRT – магнитнорезонансна томография; LDH – лактат-дехидрогеназа; ASAT – аспартат-аминотрансфераза; ALAT – аланин-аминотрансфераза; САЕ – карциноембрионален антиген; PSA – простатоспецифичен антиген; AFP – алфа-фетопротеин; hCG – човешки хорион-гонадотропин

ПРИЛОЖЕНИЯ

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

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

Антибактериални лекарства при Gram-позитивни патогени.

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

Широкоспектърни лекарства и такива за комбинирано лечение.

Cefepime	2 g I.V. всеки 8 часа
Ceftazidime	2 g I.V. всеки 8 часа
Ceftriaxone	2 g/дневно
Imipenem/cilastatin	500 mg I.V. всеки 6 часа
Meropenem	1 g I.V. всеки 8 часа (2 g I.V. всеки 8 часа за менингит)
Piperacillin/Tazobactam	4.5 g I.V. всеки 6 часа
Ciprofloxacin	500-750 mg P.O. всеки 12 часа или 400 mg I.V. всеки 8-12 часа
Levofloxacin	500-750 mg P.O. или I.V. дневно
Clindamycin	600 mg P.O. всеки 8 часа
Amoxicillin/Clavulanate	1000 mg P.O. всеки 12 часа
Аминогликозиди	
• Gentamycin	начална доза 2 mg/kg, последвана от 1.7 mg/kg всеки 8 часа; 3-5 mg/kg в кратка инфузия за 30-60 min/дневно

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

Антифунгални лекарства

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

Антивирусни лекарства

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