Проект!

НАРЕДБА

**за изменение на Наредба № 11 от 17 октомври 2019 г.
за приемане на фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология
(обн. в ДВ, бр. 85 от 2019 г., изм. и доп. бр. 55 от 2021 г., изм. и доп. бр. 38 от 2022 г., попр. бр. 43 от 10.06.2022 г., изм. и доп. бр. 96 от 2022 г., изм. бр. 70 от 2023 г., изм. бр. 63 от 26.07.2024 г., изм. бр. 35 от 25.04.2025 г.)**

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно Протокол № …… от …… г.

ПРЕДСЕДАТЕЛ
ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

Приложение към член единствен

Фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология

Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ

1. ПЪРВИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ
- 1.1.Следоперативна химиотерапия
- 1.2.Химиотерапия при рецидив
- 1.3.Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

2. МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

3. КАРЦИНОМИ НА ГЛАВА И ШИЯ

- 3.1.Назофарингеални карциноми
  - 3.1.1. Неоадювантна химиотерапия
  - 3.1.2. Адювантна химиотерапия
  - 3.1.3. Рецидивирала или метастатична болест

- 3.2.Плоскоклетъчни карциноми на глава и шия
  - 3.2.1. Неоадювантна химиотерапия
  - 3.2.2. Адювантна химиотерапия
  - 3.2.3. Съчетано химиолъчелечение
  - 3.2.4. Първа линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест
  - 3.2.5. Втора линия системна терапия

4. КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

5. КАРЦИНОМ НА ГЪРДА
- 5.1.Неоадювантна системна терапия
- 5.2.Адювантна системна терапия
  - 5.2.1. Ендокринна адювантна терапия
  - 5.2.2. Терапия с бифосфонати
  - 5.2.3. Биологична терапия при костна загуба
  - 5.2.4. Адювантна химиотерапия
- 5.3.Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест
  - 5.3.1. Първа линия ендокринна терапия
  - 5.3.2. Втора линия ендокринна терапия
  - 5.3.3. Антитяло-лекарствени конюгати
  - 5.3.4. Първа линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали адювантни антрациклини
  - 5.3.5. Първа линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини
  - 5.3.6. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани
  - 5.3.7. Метрономна химиотерапия
  - 5.3.8. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2
- 5.4. Тройнонегативен карцином
- 5.5.Инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)
- 5.6.Карцином на гърда с ниска експресия на HER2

5.7. Карцином на гърда при мъже

6. МАЛИГНЕН ТИМОМ И ТИМУСЕН КАРЦИНОМ

7. КАРЦИНОМ НА БЯЛ ДРОБ

7.1. Недребноклетъчен карцином
- 7.1.1. Неоадювантна системна терапия
- 7.1.2. Адювантна системна терапия
- 7.1.3. Първа линия таргетна терапия
  - 7.1.3.1. Първа линия таргетна терапия за лечение с ALK/ROS1/RET инхибитор /след валидиран тест/
  - 7.1.3.2. Недребноклетъчен локално авансирал и/или метастазирал рак на белия дроб
- 7.1.4. Първа линия имунотерапия
- 7.1.5. Първа линия химиотерапия (4-6 курса)
- 7.1.6. Поддържаща системна терапия
- 7.1.7. Съчетано химиолъчелечение
- 7.1.8. Консолидираща имунотерапия след проведена адювантна химиотерапия, отчетен отговор и при пациенти с PDL1 ≥ 1%
- 7.1.9. Втора линия системна терапия според предшестващо лечение
- 7.1.10. Трета линия системна терапия според предшестващо лечение

7.2. Дребноклетъчен карцином
- 7.2.1. Първа линия химиотерапия (4 курса; при отговор – до 6 курса)
  - 7.2.1.1. Ограничен стадий (LD)
  - 7.2.1.2. Разпространен стадий (ED)
- 7.2.2. Втора линия химиотерапия

8. МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

9. КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОД

9.1. Неоадювантано химиолъчелечение

9.2. Неодювантна химиотерапия (4 курса)

9.3. Адювантна химиотерапия

9.4. Химиотерапия при метастатична болест

10. КАРЦИНОМ НА СТОМАХ

10.1. Периоперативна системна терапия
10.2. Системна терапия при локално авансирала и/или метастатична болест
10.3. Втора и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином)

11. АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

11.1. Неоадювантна химиотерапия
11.2. Адювантна химиотерапия
11.3. Терапия при нерезектабилна и метастатична болест
- 11.3.1. Химиотерапия при стадий IIB и III
- 11.3.2. Химиотерапия при IV стадий

11.4. Втора линия химиотерапия
11.5. Трета линия химиотерапия

12. ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

12.1. Начална системна терапия
12.2. Трансартериална хемоемболизация (TACE)
12.3. Втора линия системна терапия

13. БИЛИАРЕН КАРЦИНОМ

13.1. Адювантна системна терапия
13.2. Първа линия системна терапия
13.3. Втора линия системна терапия

14. КАРЦИНОМ НА БЪБРЕК

14.1. Бъбречноклетъчен карцином
14.1.1. Адювантна терапия
14.1.2. Първа линия таргетна терапия
14.1.3. Втора и последваща линия
14.1.4. Трета и последваща линия
14.2. Преходноклетъчен карцином на бъбречното легенче

15. КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО

15.1. Неоадювантно химиолъчелечение при карцином на право черво
15.2. Адювантна химиотерапия при карцином на дебело и право черво
15.3. Първа линия химиотерапия (при метастатична болест)
15.4. Поддържаща терапия
15.5. Втора линия химиотерапия
15.6. Трета линия химиотерапия
15.7. Поредни линии системна терапия
15.8. Хрономодулирана терапия
15.9. Чернодробна интраартериална химиотерапия при метастатичен колоректален карцином с чернодробни метастази
15.10. Комбинирани схеми на системна и чернодробна интраартериална химиотерапия при колоректален карцином с чернодробни метастази

16. КАРЦИНОМ НА АНУС

16.1. Лъчехимиолечение при локализиран карцином
16.2. Химиотерапия при метастатична болест

17. НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

17.1. Химиотерапия при неметастатична болест
17.1.1. Карциноидни тумори
17.1.2. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза
17.1.3. Феохромоцитом/параганглиом
17.1.4. Нискодиференцирани тумори или дребноклетъчен (небелодробен) карцином
17.2. Химиотерапия при метастатична болест
17.2.1. Карциноидни тумори
17.2.2. Невроендокринни тумори на храносмилателен тракт
17.2.3. Втора линия при метастатични невроендокринни тумори
17.2.4. Невроендокринни тумори от надбъбречна жлеза
17.2.5. Феохромоцитом/параганглиом
17.3. Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

18. КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК, ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ

- 18.1. Неоадювантна химиотерапия
- 18.2. Адювантна химиотерапия
- 18.3. При стадий IA, B (умерено до нискодиференцирани тумори – G2-3)
- 18.4. При стадий IC и IIA (6 курса)
- 18.5. Първа линия химиотерапия
- 18.6. Втора линия химиотерапия
  - 18.6.1. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, съдържаща paclitaxel
  - 18.6.2. При прогресия на болестта над 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща paclitaxel
  - 18.6.3. При прогресия на болестта над 6 месеца след лечение с платина-базиран режим
  - 18.6.4. При платина-резистентно заболяване (прогресия на болестта под 6 месеца след платина-базирана химиотерапия) след приложени от 1 до 3 предходни схеми на системно лечение
  - 18.6.5. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща paclitaxel
  - 18.6.6. При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща Paclitaxel

19. КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

- 19.1. Адювантна системна терапия
- 19.2. Системна терапия при метастатична болест
- 19.3. Лекарствени комбинации, прилагани при карциносаркоми
- 19.4. Хормонотерапия
- 19.5. Саркоми на маточното тяло

20. ТРОФОБЛАСТНА БОЛЕСТ

- 20.1. Лечение при нисък риск
- 20.2. Лечение при висок риск

21. КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

- 21.1. Неадювантна химиотерапия
- 21.2. Системна терапия при метастатична болест
- 21.3. Съчетано химиолъчелечение

22. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ВАГИНА

23. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ВУЛВАТА

24. КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

- 24.1. Неинвазивен карцином
- 24.2. Химиотерапия при инвазивен карцином
- 24.3. Перионеративна системна лекарствена терапия/сандвич терапия при инвазивен карцином
- 24.4. Адювантна имунотерапия при инвазивен карцином
- 24.5. Първа линия имунотерапия
- 24.6. Втора линия имунотерапия

24.7. Втора линия таргетна терапия
24.8. Втора и трета линия системна терапия

25. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА
25.1. Лечение на локализиран карцином – T1-2
25.2. Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0
25.3. Лечение на хормоночувствителна метастатична болест
25.4. Лечение на неметастатичен хормоночувствителен карцином
25.5. Лечение на кастрация-резистентен карцином

26. КАРЦИНОМ НА ТЕСТИС
26.1. Семиномни тумори
26.1.1. Химиотерапия при стадий I
26.1.2. Химиотерапия при стадий IIA, B и непроведено лъчелечение
26.1.3. Химиотерапия при стадий IIC–IV
26.1.4. При резидуален тумор след лъчелечение
26.1.5. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори
26.2. Несеминомни тумори
26.2.1. Лечение на несеминомните тумори в стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери
26.2.2. Лечение на несеминомните тумори в IIA, IIB стадий
26.2.3. Химиотерапия при авансирало заболяване
26.2.4. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори
26.2.5. Екстрагонадни тератокарциноми

27. КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

28. САРКОМ НА KAPOSI

29. САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ
29.1. Монохимиотерапия
29.2. Комбинирана химиотерапия
29.2.1. Първа линия
29.2.2. Втора линия

30. ОСТЕОСАРКОМИ
30.1. Химиотерапия при сарком на Ewing
30.2. Химиотерапия при остеосарком

31. ГИГАНТОКЛЕТЪЧЕН ТУМОР НА КОСТТА

32. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

33. МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ
33.1. Адювантна терапия
33.2. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест
33.2.1. Таргетна терапия и имунотерапия
33.2.2. Химиотерапия

34. КАРЦИНОМ НА КОЖА
34.1. Таргетна терапия

34.2. Химиотерапия
34.3. Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти

35. КАРЦИНОМ С НЕИЗВЕСТЕН ПРОИЗХОД

36. ИНДИКАЦИИ, БАЗИРАНИ НА БИОМАРКЕРИ, А НЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ СПРЯМО ВЪЗПРИЕТИТЕ СТАНДАРТНИ ПРАВИЛА

37. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

37.1. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

37.2. Лечение на костни метастази

37.3. Костни метастази от карцином на гърда

37.4. Костни метастази от карцином на простата

37.5. Костни метастази от други солидни тумори

37.6. Радионуклидна терапия

38. ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР

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

38.2. Терапевтично приложение на G-CSF

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

39. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

39.1. Основни понятия и дефиниции
39.2. Начална клинична оценка
39.3. Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)
39.4. Начална оценка на инфекциозен риск
39.5. Допълнителни начални изследвания и терапия
39.6. Оценка на отговора към емпирично АБЛ
39.7. Поведение при отговор към емпирично АБЛ
39.8. Поведение при липса на отговор към емпирично АБЛ
39.9. Амбулаторно лечение на пациенти с нисък риск
39.10. Антибактериална профилактика при неутропения

40. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ-СВЪРЗАНА АНЕМИЯ

41. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ТОКСИЧНОСТ

42. СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

43. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЕКСТРАВАЗАЦИЯ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВА

44. КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ

44.1. Епидемиология

44.2. Класификация на онкологична болка

44.3. Класификация по време

44.4. Класификация по патофизиологичен механизъм

44.5. Етиологична класификация

44.6. Оценка на пациенти с онкологична болка

44.7. Принципи за лечение на онкологична болка

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

44.9. Интервали на прилагане и титриране на доза

44.10. Лечение на странични ефекти на опиоидно лечение

44.11. Лъчелечение

44.12. Приложение на бифосфонати при костна болка

44.13. Лечение на невропатична и резистентна болка

44.14. Рефрактерна болка в края на живота

45. ОЦЕНКА НА ЛЕЧЕБЕН ЕФЕКТ ПРИ СИСТЕМНА ПРОТИВОТУМОРНА ТЕРАПИЯ

46. ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ

47. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

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" и нормативните документи на НЗОК.

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) неоадювантно – 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 потенциално пълно излекуване (карцином на гърда, пикочен мехур, простата, бял дроб 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 ≥3) и нарушена функция на паренхимни органи (костен мозък, черен дроб, бъбреци). Въз основа на собствен и клиничен опит, в интерес на пациента, медицинските онколози могат да модифицират отделни схеми или дозови режими, постъпвайки индивидуализирано и балансирано в дадени специфични ситуации. Приложението на редица противотуморни лекарства се базира на класическите познания на медицинските онколози, въпреки че кратките характеристики на по-старите лекарствени продукти не винаги отразяват пълния обем на терапевтичната им активност. Повечето съвременни противотуморни комбинации или монотерапии се

прилагат въз основа на клинични изпитвания, показали достоверност. Използването на настоящите стандарти за системно лекарствено лечение е необходимо, за да се осигури ефективна и унифицирана терапия на всички раковоболни в България, независимо в кое специализирано онкологично лечебно заведение се лекуват. Настоящите медицински стандарти са изготвени съгласно Осма/Девета 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 предстявят алгоритми за контрол на онкологичната болка. Разделът включва онкологично болни със солидни тумори. Настоящите стандарти включват алгоритми за поведение при специфична токсичност 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:

1. Лекарствени продукти самостоятелно или в режими, посочени за определена индикация и маркирани със знак [*], са одобрени от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), но все още не са включени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП);

2. 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 вкл. опиеви аналгетици, 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. Предложения по чл. 266а за дадена година могат да се правят само от експерти, работещи в съответните лечебни заведения, а не от болничната администрация.

3. Лечението на повечето локализации в съвременната медицинска онкология се базира на възприети и описани в кратките им характеристики предиктивни биомаркери, съгласно добрата медицинска практика.

4. Лечение с флуоропиримидини базирани режими трябва да се предхождат от изследване на DPD ензимна активност.

5. При контраиндикации за лечение с Cisplatin при преценка от лекуващия медицински онколог може да се проведе лечение с Carboplatin с изключение на някои локализации, които са неподходящи за този платинов дериват.

1. 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 олигоастроцитоми - 10%, анапластичните епендимоми 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 хирургията, лъчелечението и съчетаната лъчехимиотерапия.

Химиотерапия се прилага при глиоми от степен IV (глиобластоми) по Световна здравна организация (WHO). При астроцитоми II степен, които са IDH-негативни, липсват доказателства за полза от адювантна химиотерапия. При нискостепенни глиоми степен II IDH-позитивни астроцитоми и олигодендроглиоми, които са по дефиниция 1p/19q-позитивни) има доказателства за полза от химиотерапия.

1.1. Следоперативна химиотерапия

Съчетано химиолъчелечение с Temozolomide – 75 mg/m2 P.O. 6 седмици. След почивка от 4 седмици лечението про- дължава 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 след лъчелечение при прогресия при прецизно селектирани единични пациенти)
Procarbazine – 2 x 100 mg/m2 P.O., ден 2-11 Lomustine – 100 mg/m2 P.O., ден 1 Vincristine – 1.5 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 42 дни.

1.2. 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.

Повторение през 14 дни.

1.3. Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan* 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за хемангиобластоми в централната нервна система (ЦНС), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи.
Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

2. МЕТАСТАТИЧНИ МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

При възможност се провежда оперативно или радиохирургично лечение на тумора, последвано от лъчелечение в някои клинични ситуации.

Целомозъчно лъчелечение се обсъжда при нерезектабилни множествени метастази от различни злокачествени заболявания. Задължително условие е добро общо състояние (пърформанс статус, PS).

Системна терапия според вида на първичния тумор.

Допълнителни опции (не е стандарт):

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.
Temozolomide – 150-200 mg/m2 дневно P.O., дни 1-5

3. 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, таргетна и имунна терапия, както и комбинации между тях.

3.1. Назофарингеални карциноми

3.1.1.Неоадювантна 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 неоадювантна (индукционна) химиотерапия включва следните режими:

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

Paclitaxel – 135 -175 mg/m2 i.v. 1 ден Cisplatin – 75 -100 mg/m2 i.v. 1 ден Fluorouracil – 1000 mg/m2/дн i.v. 2-часова инфузия 1- 4 ден Повторение през 3-4 (3 при индукционна ХТ, 4 при нерезектабилно заболяване) седмици. Предпочита се при непоносимост към Docetaxel и желание за включване на таксани.

3.1.2.Адювантна химиотерапия

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

Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 75-100 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 mg/m2 I.V. продължителна инфузия, ден 1-4 Повторение през 28 дни.
Paclitaxel + Cisplatin
Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Ifosfamide/Mesna + Paclitaxel + Cisplatin
Ifosfamide 1000 mg/m2/дневно I.V., ден 1-3 Mesna – 400 mg/m2 I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 (Carboplatin AUC 4-6 I.V. 30-минутна инфузия) Повторение през 21-28 дни.

3.1.3. 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.

3.2. 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 препоръчително изследване на p16/HPV-статус. При необходимост – гастроскопско налагане на гастростома.

3.2.1.Неадювантна химиотерапия

Прилага се при локално авансирал карцином на ларинкс, хипофаринкс и орофоринкс с цел органосъхраняваща операция. Методът не е стандарт и трябва да се съобрази с анатомичното разположение на тумора, общото състояние (PS) на пациента и да се подхожда индивидуално.

TPF

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

3.2.2. 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.

3.2.3. 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 – различни дозови режими и интервали, съобразени с облъчвания обем, хистологичния вид, възрастта и коморбидността
Cetuximab – 400 mg/m2 I.V., една седмица преди начало на лъчелечението, последвано от 250 mg/m2 I.V. седмично – 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).

Имунотерапия
Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици като монотерапия за неоадювантно лечение на операбилен локално авансирал сквамозноклетъчен карцином на главата и шията, продължено като адювантно лечение в комбинация с лъчетерапия, със или без съпътстващо приложение на цисплатин, и след това като монотерапия при възрасни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1.

При неоадювантно и адювантно лечение на операбилен локално авансирал HNSCC на пациентите трябва да се приложи неоадювантно лечение с Pembrolizumab като монотерапия от
2 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 1 доза по 400 mg, или до прогресия на заболяването, която изключва дефинитивна операция, или е налице неприемлива токсичност, последвано от
адювантно лечение с Pembrolizumab в комбинация с лъчетерапия, със или без съпътстващо приложение на цисплатин, от 3 дози по 200 mg на всеки 3 седмици или 2 дози по 400 mg на всеки 6 седмици, последвано от Pembrolizumab като монотерапия от 12 дози по 200 mg на всеки
3 седмици или 6 дози по 400 mg на всеки 6 седмици, или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите с прогресия на заболяването, която изключва дефинитивна операция, или е налице неприемлива токсичност, свързана с монотерапия с Pembrolizumab като неоадювантно лечение, не трябва да получават адювантно лечение с Pembrolizumab в комбинация с лъчетерапия, със или без съпътстващо приложение на цисплатин.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е:
или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута
или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути.
Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

3.2.4.Първа линия химиотерапия при рецидивирала или метастатична болест

Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin – 75-100 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 mg/m2 I.V., дни 1-5 (за доза 500 mg/m2) дни 1-4 (за доза 1000 mg/m2) 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/m2 I.V., ден 1 Bleomycin – 30 mg обща доза I.V., дни 1, 8 и 15 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Cetuximab + **Cisplatin** + **Fluorouracil**
Cisplatin – 100 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 - 1000 mg/m2 I.V., дни 1-4 Cetuximab – 400 mg/m2 I.V., последвана от 250 mg/m2 I.V. седмично Повторение през 21 дни.
Поддържаща терапия след приложена ХТ
Cetuximab 250 mg/m2 I.V. седмично до прогресия
Cisplatin + **Docetaxel**
Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabine
Cisplatin – 80 mg/m2 I.V., ден 1 Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни (4-6 курса).

Fluorouracil + Vincristine
Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-5 Vincristine – 2mg ТОТ I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
Docetaxel
Docetaxel 100 mg/m2 i.v. 1 ден до токсичност или прогресия Повторение през 3-4 седмици.
Cetuximab 400 mg/m2 i.v. насищаща доза, последвана от 250 mg/m2 i.v. седмично, съчетано с Carboplatin или Cisplatin, когато се очаква чувствителност към платинови препарати.

Pembrolizumab като монотерапия – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути за лечение на метастатичен или неоперабилен рецидивиращ сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1
Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Pembrolizumab – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в комбинация с платина и 5- Fluorouracil (5-FU), за лечение на метастатичен или неоперабилен рецидивиращ сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1
Повторение през 21 дни за 200 mg I.V.или през през 42 дни за 400 mg I.V.
Pembrolizumab – 200 mg I.V., ден 1 или 400 mg I.V., ден 1 на всеки 6 седмици
Carboplatin AUC 5mg/ml/мин (Cisplatin – 75-100 mg/m2) I.V., ден 1
5-FU 500-1000 mg/m2/d продължителни инфузии за 4
последователни дни., ден 1 (Максимум 6 цикъла с
платина и 5-FU)
Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е:
или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути.
Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към
Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab
за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

3.2.5. Втора линия системна терапия

Nivolumab – 240 mg I.V., през 14 дни (за лечение на рекурентен или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията при възрастни с прогресия по време на или след платина-съдържаща терапия).

Pembrolizumab като монотерапия – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути за лечение на рецидивиращ или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (HNSCC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 50% TPS и прогресиращ по време на или след платина-базирана химиотерапия

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е:

или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута

или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути.

Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

4. КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНА ЖЛЕЗА

Карциномът на щитовидната жлеза представлява 91% от всички ендокринни тумори и 1% от всички онкологични заболявание 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, радиойодтерапия, тирозинкиназни инхибитори, химиотерапия.

Прицелно лечение:

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

- Пациенти, без повлияване на 131I включване при диагностично сканиране или прогресирали до 14 месеца след терапия с радио-йод (RAI).
- Пациенти, получили обща доза при RAI >600 mCi и изявили нова лезия след последната доза 131I преди 14 месец от приема й.
- Пациенти с добро включване на 131I 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:

Lenvatinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресиращ, локално напреднал или метастатичен, диференциран (папиларен/фоликуларен/Hürthle-клетъчен) карцином на щитовидната жлеза, рефрактерен на радиоактивен йод (РАЙ). Препоръчителната дневна доза Lenvatinib е 24 mg (две капсули от 10 mg и една капсула от 4 mg), приемана веднъж дневно. Дневната доза трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за лечение при съответното съотношение доза/токсичност.
Sorafenib – 2 x 400 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

При неоперабилен или локално авансирал или метастатичен медуларен карцином се използват следните избори:

Vandetanib – 300 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/Epirubicin монотерапия
Doxorubicin 75 mg/m2 i.v. ден 1през 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 75 mg/m2 i.v. ден 1 На всеки 3-4 седмици, до токсичност или прогресия Epirubicin 100 mg/m2 i.v. ден 1през 3 седмици, максимум 3 цикъла или

Epirubicin 30 mg/m2 седмично До 8-16 цикъла Epirubicin / Cisplatin Epirubicin 90 mg/m2 i.v. ден 1 Cisplatin 75 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 ден1 На всеки 3 седмици до токсичност или прогресия

5. КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Системното лекарствено лечение включва химиотерапия, биологична и/или ендокринна терапия при болни с хормон-рецептор-позитивни тумори (ER+ и/или PgR+). 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:

- предварителен системен контрол върху болестта
- преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща- операция;
- при неоперабилни локално авансирали тумори (стадии IIIB, C), вкл. при инфламаторен карцином, с цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция или дефинитивно лъчелечение.
- при тумори със среден и висок риск;
- При „тройно-негативен“ рак на гърда се прилага Pembrolizumab + химиотерапия.
- При HER-позитивен рак на гърда се прилага двойна анти-HER блокада + химиотерапия

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

5.1. Неоадювантна системна терапия

Започва задължително след морфологично верифициране на тумора, изследване на рецепторен статус (ER, PgR и HER2), Ki-67 и пълно клинично стадиране. Използват се режими като при адювантна химиотерапия.

CEF
Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, общо 4-6 курса. При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4-6 курса).
EC–T
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни; провеждат се 4 курса, последвани от Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1, през 21 дни, 4 курса, или Paclitaxel – 80 mg/m2 I.V., седмично, 12 седмици.

T–EC (назначава се при хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином)
Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса;
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Ciclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса.
Paclitaxel + Carboplatin (при тройно негативен карцином)
Paclitaxel – 80 mg/m2 I.V. седмично, 12 седмици Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
EC (интензифициран)
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Ciclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 14 дни, 4 курса. При интензифициране на режима се прилага на фона на растежен фактор.

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 антрациклини, освен в клинични изпитвания; Комбинация:
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/m2 (до 100 mg/m2) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни

Фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение с Docetaxel
Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C., през 21 дни. Docetaxel – 75 mg/m^2, като впоследствие се повишава до 100 mg/m^2. Ако се прилага схема на лечение на основата на Carboplatin, Docetaxel се прилага в доза 75 mg/m^2 през целия период без увеличение.
При пациенти, получаващи схема на лечение на основата на антрациклини, фиксирана комбинация на Trastuzumab+Pertuzumab трябва да се прилага след завършване на цялата схема на лечение с антрациклин.

При „тройно-негативен“ карцином на гърда
Pembrolizumab 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg IV на всеки 6 седмици, в комбинация с химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия, като адювантно лечение след операция, за лечение на възрастни с локално

авансирал или ранен стадий на тройнонегативен карцином на гърдата с висок риск за рецидив.

При неоадювантно и адювантно лечение на тройнонегативен карцином на гърдата (TNBC) на пациентите трябва да се приложи неоадювантно лечение с Pembrolizumab в комбинация с химиотерапия за 8 дози от 200 mg на всеки 3 седмици или 4 дози от 400 mg на всеки 6 седмици или до прогресия на заболяването, която изключва дефинитивна операция или неприемлива токсичност, последвано от адювантно лечение с Pembrolizumab като монотерапия за 9 дози от 200 mg на всеки 3 седмици или 5 дози от 400 mg на всеки 6 седмици или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите, при които се наблюдава прогресия на заболяването, която изключва дефинитивна операция или неприемлива токсичност, свързани с неоадювантно лечение с Pembrolizumab в комбинация с химиотерапия, не трябва да получават адювантно лечение с Pembrolizumab като монотерапия.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Хирургията се последва от адювантна терапия

Терапевтичният отговор се оценява след четири курса. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неоадювантна химиотерапия) се преминава към оперативно лечение; при стациониране на първичния тумор се преминава към оперативно лечение след неоадювантна химиотерапия от 4-6 курса. При „тройно негативен“ ранен карцином на гърда, неоадювантното лечение с химиотерапия и pembrolizumab е с продължителност 8 курса всеки 3 седмици.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

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

5.2. 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 и предиктвни 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 (вкл. ниска/ултраниска експресия), пролиферативен Ki-67-индекс (под или над 15-20%), възраст, общо състояние (PS), придружаващи болести, ефект от приложената НХТ (Табл. 1). Тумори, които не експресират ER/PgR, се приемат за ендокринно нечувствителни; при тях средство на избор е химиотерапия и имунотерапия. Като допълнение към химио- и ендокринна терапия при свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с Trastusumab ± Pertuzumab или Ado-trastuzumab emtansine.

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).

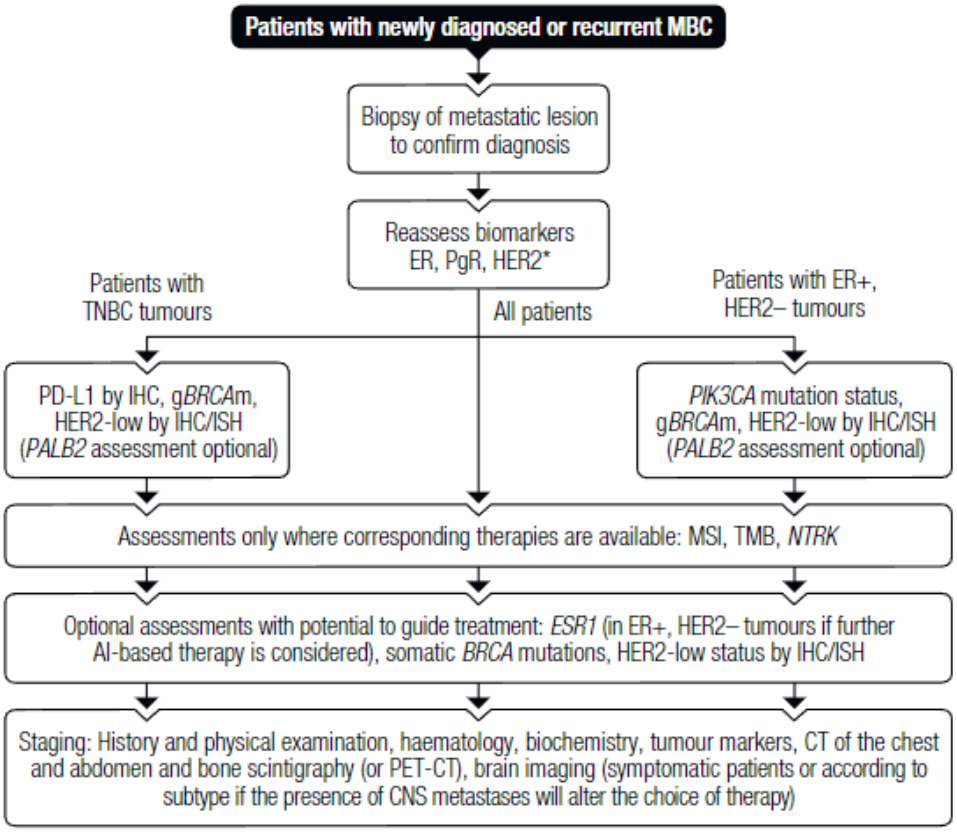
Таблица 1. Оценка на риск при карцином на гърда.

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 Наличие на герминативна BRCA1/2-мутация Тройно-негативен карцином на гърда Наличието на PIC3CA/AKT1/PTEN-промени

Таблица 2. Биологични подтипове: дефиниция.

Подтипове	**Клиникопатологична дефиниция**		
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER2-негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия), нисък Ki-67 (<15-20%)		
Луминален В (HER2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия), висок Ki-67		
Луминален В (HER2-позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER2-позитивен		
HER2 позитивен (нелуминален)	HER2-позитивен, липса на ER и PgR		

Базалоиден, тройно негативен (дуктален)	Липса на ER и PgR, HER2-негативен (вкл. ниска/ултраниска експресия)		
Специални хистологични подтипове А.			
Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен) Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоид-кистичен и метапластичен)			



*If there are important differences in ER, PgR and HER2 status between the primary tumour and recurrence, patients should be managed according to receptor status of the recurrent disease biopsy

AI, aromatase inhibitor; CNS, central nervous system; CT, computed tomography; ER, oestrogen receptor; *ESR1*, oestrogen receptor 1; g*BRCA*m, germline *BRCA1/2* mutation; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, *in situ* hybridisation; MBC, metastatic breast cancer; MSI, microsatellite instability; *NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase; *PALB2*, partner and localiser of *BRCA2*; PD-L1, programmed death-ligand 1; PET, positron emission tomography; PgR, progesterone receptor; *PIK3CA*, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; TMB, tumour mutation burden; TNBC, triple-negative breast cancer

Източник: ESMO Guidelines 2023

5.2.1.Ендокринна адювантна терапия

5.2.2. Пременопаузални пациенти може да получават Tamoxifen самостоятелно (луминален А, стадий I). В случаи на висок риск от рецидив, да се има предвид съчетание с потискане на функцията на яйчниците с една от двете комбинации овариална супресия (OFS) и Tamoxifen или OFS и ароматазен инхибитор.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.

5.2.3. 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.

5.2.4. Адювантна химиотерапия

При среден риск с негативен нодален статус:

EC
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
CEF90
Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
Docetaxel + Cyclophosphamide

Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1
Metothrexate – 40 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).
EC–T
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 14-21 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 седми- ци), или Docetaxel –100 mg/m2 през 21 дни (3 или 4 курса).

При пациенти със свръхекспресия на HER2 се провежда лечение с анти-HER2 терапия.

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.

Анти HER2- лечението започва заедно с химиотерапия с таксани:

- Trastuzumab в натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg или Trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни се прилага за 12 месеца от началото му;
- Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab

Pertuzumab – 840 mg I.V. натоварваща доза, последван от 420 mg I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1 или Trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни; Повторение през 21 дни, една година или фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение - Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C., през 21 дни в продължение на общо една година (до 18 цикъла).

Carboplatin + Docetaxel + Trastuzumab
Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

При HER2-позитивни пациенти с остатъчно инвазивно заболяване в гърдата и/или лимфните възли след неоадювантна терапия на основата на таксани и HER2 – таргетна терапия: Trastuzumab emtansine (T-DM1) – 3.6 mg/kg през 21 дни за общо 14 цикъла

ПОДДЪРЖАЩО АДЮВАНТНО ЛЕЧЕНИЕ
Neratinib* е показан за продължително адювантно лечение на възрастни пациенти с ранен стадий на хормон-рецептор-позитивен рак на гърдата със свръхекспресия/амплификация на HER2, които са завършили адювантна терапия на базата на трастузумаб преди по-малко от година.Препоръчителната доза neratinib е 240 mg (шест таблетки от 40 mg), приемани перорално веднъж дневно, непрекъснато в продължение на 1 година.

При болни без ефект от неоадювантна химиотерапия с антрациклини:

Docetaxel – 100 mg/m2 през 21 дни (6 курса).

При пациенти с тройнонегативен фенотип и проведена неоадювантна химиоимунотерапия и комплексно лечение се провежда адювантно лечение с имунотерапия.

Адювантна терапия на възрастни пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2), ранен рак на млечната жлеза, с ангажиране на аксиларни лимфни възли, с висок риск от рецидив.

Abemaciclib tabl. 150 mg два пъти дневно перорално в комбинация с ендокринна терапия до 2 години от началото на лечението или до прогресия или неприемлива токсичност. Високият риск от рецидив се определя от клинични и патологични характеристики: или ≥ 4 положителни аксиларни лимфни възли (positive axillary lymph nodes, pALN), или 1-3 pALN и поне един от следните критерии: размер на тумора ≥ 5 cm или хистологична степен 3.

Olaparib е показан като монотерапия или в комбинация с ендокринна терапия за адювантно лечение на възрастни пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HER2- отрицателен, високорисков ранен рак на гърдата, лекуван преди това с неоадювантна или адювантна химиотерапия.

При жени в пре- или в перименопауза, ендокринната терапия с ароматазен инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH - luteinising hormone- releasing hormone).

Ribociclib (400 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) в комбинация с ароматазен инхибитор е показан за адювантно лечение на пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив.
При прилагане на TNM критериите, NATALEE включва пациенти с каквото и да е засягане на лимфните възли (с изключение на микроскопско засягане на лимфните възли), или ако няма засягане на лимфни възли, с размер на тумора >5 cm, или размер на тумора 2-5 cm със степен 2 (и висок геномен риск или Ki67 ≥20%) или степен 3.
При жени в пре- или перименопауза или при мъже ароматазният инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (Luteinising hormone releasing hormone, LHRH).

5.3. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

При хормон-рецептор позитивни тумори, липса на висцерални метастази, непосредствено застрашаващи живота (висцерална криза), пре- и пост-менопаузални болни, 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
Предишно лечение и отговори от него	Биологична възраст
Биологични фактори (ER, PgR, HER2)	Менопаузален статус
Брой и място на метастази	Коморбидност и PS
Нужда от бърз контрол на болестта/симптомите	Социалноикономически и психологични фактори

5.3.1. Първа линия ендокринна терапия

CDK 4-6 блокери и ендокринна терапия

CDK 4-6 блокери и ароматазен инхибитор

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор– при пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти, а също и при мъже, без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Abemaciclib (300 mg P.O. дневно,) + ароматазен инхибитор. като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

CDK4-6 блокери и Fulvestrant (препоръчва се при ранен рецидив в хода на адювантна ендокринна терапия или в периода до 12 мес. след приключването й)

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, , а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.

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, а също и при мъже, без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Abemaciclib (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, , а също и при мъже, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист

AKT/PI3KCA/PTEN-инхибитор и Fulvestrant
Capivasertib* (400 mg P.O., BID за 4 дни, последвани от 3 дни без лечение, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност) + Fulvestrant – (500 mg i.m. на ден 1, 15 и 29, и веднъж месечно след това) след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия, при наличие на една или повече PIK3CA/AKT1/PTEN-промени.

Други опции:
Tamoxifen – 20 mg P.O. дневно – при пре- и постменопаузални жени, а също и при мъже, 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 рецидив на болестта след адювантна ендокринна терапия с антиестроген (селективен естроген-рецепторен модулатор или ароматазен инхибитор).

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.

5.3.2. Втора линия ендокринна терапия

След първа линия с Tamoxifen се превключва на ароматазен инхибитор или Fulvestrant.
След първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори се превключва на Exemestane или Tamoxifen.
Последващите опции са в комбинация с ендокринна терапия:

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. прилаган

интрамускулно на дни 1, 15, 29 и веднъж месечно след това) – при пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти, които са получавали предходна ендокринна терапия. Лечението с Palbociclib трябва да продължи дотогава, докато пациентът има клинична полза или до появата на неприемлива токсичност.Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.

Abemaciclib (150 мг P.O.два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия или при жени, получавали преди това ендокринна терапия. При жени в пре- или перименопауза, хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH - агонист.

Alpelisib (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) +Fulvestrant – 500 mg I.M. през 28 дни – при болни с предшестваща ендокринна монотерапия /само при наличие на PIK3CA мутация в туморни или в плазмени проби чрез валидиран тест/.

При постменопаузални пациенти след първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори или след първа линия химиотерпия с последващ ароматазен инхибитор и прогресия се превключва на Everolimus (10 mg P.O. дневно) + Exemestane (25 mg P.O. дневно).

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

Едновременно прилагане на химио- и ендокринна терапия не се препоръчва. При копозитивни пациенти (хормон- рецептор позитивни и HER2-свръхекспресия) 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.

Sacituzumab govitecan като монотерапия при пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза, които са получили ендокринно-базирана терапия и най-малко две допълнителни системни терапии за авансирало заболяване - 10 mg/kg, прилагани като интравенозна инфузия на ден 1 и 8 от 21-дневния цикъл.

Capivasertib* (400 mg P.O., BID за 4 дни, последвани от 3 дни без лечение, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност) + Fulvestrant – (500 mg i.m. на ден 1, 15 и 29, и веднъж месечно след това) след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия, при наличие на една или повече PIK3CA/AKT1/PTEN-промени.

5.3.3. Антитяло-лекарствени конюгати

Datopotamab deruxtecan* като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен положителен за хормоналния рецептор (HR), HER2-отрицателен рак на гърдата, които са получили ендокринна терапия и поне една линия химиотерапия при авансирало заболяване.

Sacituzumab govitecan като монотерапия при пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза, които са получили ендокринно-базирана терапия и най-малко две допълнителни системни терапии за авансирало заболяване - 10 mg/kg, прилагани като интравенозна инфузия на ден 1 и 8 от 21-дневния цикъл.

Trastuzumab deruxtecan като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен рак на гърдата, положителен за хормонален рецептор (HR), с ниска експресия на HER2 или със свръхниска експресия на HER2, които са получили най-малко една ендокринна терапия при наличието на метастази и които не се считат подходящи за ендокринна терапия като следваща линия на лечение – 5,4 mg/kg, прилаган като интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

5.3.4. Първа линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали адювантни антрациклини

EC
Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CEF90
Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
Liposomal Doxorubicin + Cyclophosphamide
Liposomal Doxorubicin – 60-75 mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Docetaxel + Cyclophosphamide
Docetaxel – 75mg/m2 I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.
NAV + FU + FA

Vinorelbine – 25 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Fluorouracil – 450 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Leucovorin – 50 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
CMF
Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Metothrexate – 40 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).

5.3.5. Първа линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини

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.
Bevacizumab като монотерапия или с Capecitabine
Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg I.V. през 21 дни) Capecitabine – 1600-2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 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.

Монотерапия

Могат да се прилагат адаптирани дозировки спрямо общото състояние и поносимостта на таксани, винкаалкалоиди, Capecitabine, Eribulin, Ifosphamide под протекцията на метансулфонат, митозани, антрациклини, антраценедиони, платинови координационни комплекси, алкилатори.

При пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HER2 отрицателен, HR позитивен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклини и таксан, освен ако не са подходящи, които са прогресирали по време на или след предходна ендокринна терапия или неподходящи за ендокринна терапия

Olaparib tabl. - 2 x 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

При пациенти с герминативни BRCA1/2- мутации, които имат HR позитивен/HER2 негативен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклин и/или таксан в условията на (нео)адювантно лечение на локално авансирало заболяване или метастатично заболяване, освен ако са били неподходящи за тези терапии.

Пациентите трябва преди това да са лекувани с хормонална терапия или да се считат за неподходящи за хормонална терапия:Talazoparib 1 x 1 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

5.3.6. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

Capecitabine ± Bevacizumab
Capecitabine – 1600-2000 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).
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.

Nab-paclitaxel

Като монотерапия е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при възрастни пациенти, при които има неуспех от първа линия на лечение на метастатично заболяване и за които не е показано стандартното лечение, включващо антрациклин, 260mg/m2, прилагана интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици до прогресия или неприемлива токсичност.

5.3.7. 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 650 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14, повторение през 21 дни.

5.3.8. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

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

Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 (6 курса) Trastuzumab – 8 mg/kg, 6 mg/kg I.V., ден 1 (до прогресия) Pertuzumab – 840 mg (натоварваща доза), 420 mg (поддържаща доза до прогресия) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни. или фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение – Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C., през 21 дни до прогресия
Paclitaxel + Trastuzumab
Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21 дни (6-8 курса).
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/m2 I.V. дни 1, 8 и 15 или дни 1 и 8 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21-28 дни.
Capecitabine + Trastuzumab
Capecitabine – 2500 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg Повторение през 21 дни.
Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен HER2-положителен рак на гърдата, които са получили една или повече предшестващи схеми на основата на анти-HER2 терапия – 5.4 mg/kg I.V. 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/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни.
Lapatinib + Letrozole (при постменопаузални пациенти)
Lapatinib – 1500 mg P.O. дневно Letrozole – 2.5 mg P.O. дневно Продължава до прогресия.
Trastuzumab + Lapatinib (± ароматазен инхибитор)
Lapatinib – 1000 mg P.O. дневно Trastuzumab – натоварваща доза 4 mg/kg I.V., последвана от 2 mg/kg седмично. Продължава до прогресия.
Trastuzumab deruxtecan
Trastuzumab deruxtecan – 5.4 mg/kg I.V., Повторение през 21 дни.

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.

При всички терапевтични режими, съдържащи Pertuzumab+Trastuzumab за венозно приложение може да се прилага и комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение с фиксирана доза Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C.“.

При пациенти с нерезектабилен или метастатичен HER2-положителен рак на гърдата, получили две или повече предшестващи схеми на основата на анти-HER2 терапия:

Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg (при HER2-позитивен или HER2-low) интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл), до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Tucatinib 2 x 300 мг дневно без прекъсване в комбинация с trastuzumab в стандартни дози през 21 дни+capecitabine 1000мг/м2 два пъти дневно 1-14 ден, 7 дни пауза при HER2 позитивни пациенти с локално авансирал или метастазирал карцином на гърдата след проведени две линии анти HER2терапия.

5.4 Тройнонегативен карцином

Химиотерапия

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

Eribulin mesylate – 1.23 mg/m2 I.V., ден 1 и 8, през 21 дни;
Cisplatin + Gemcitabine;
Carboplatin – AUC6 I.V., под протекция на G-CSF;
Carboplatin – AUC5 I.V. + Docetaxel – 100 mg/m2 I.V., през 21 дни, под протекция на G-CSF. Би могло да да се обсъди приложение на: винка алакалоиди, Irinotecane, Mitomycin C,

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

Имунотерапия

Pembrolizumab – 200 mg. на всеки 3 седмици или 400 mg на всеки 6 седмици в комбинация с химиотерапия, за лечение от първа линия на локално рецидивиращ неоперабилен или метастатичен тройнонегативен карцином на гърдата при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 10 и които не са получили предходна химиотерапия за метастатично заболяване

Pembrolizumab 200 mg i.v. на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл или 400 mg i.v. на Ден 1 от всеки шестседмичен цикъл в комбинация с химиотерапия.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Таргетна терапия
При пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HR отрицателен/HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклини и таксан, освен ако не са подходящи за такива лечения.

Монотерапия с Olaparib tabl. - 2 x 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

При пациенти с герминативни BRCA1/2- мутации, които имат HR негативен/HER2 негативен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклин и/или таксан в условията на (нео)адювантно лечение на локално авансирало заболяване или метастатично заболяване, освен ако са били неподходящи за тези терапии:

Talazoparib 1 x 1 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

Sacituzumab govitecan 10mg/kg IV на ден 1, 8 на 21 дни, като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен тройно негативен рак на млечната жлеза (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), които са получили две или повече предходни системни терапии, включително най-малко една от тях за авансирало заболяване.

5.5 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 овариална супресия (лекарствена или хирургична).

5.6. Карцином на гърда с ниска експресия на HER2

Ниска експресия на HER2 се дефинира като скор IHC 1+ или IHC 2+/ISH-.

Trastuzumab deruxtecan е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен рак на гърдата с ниска експресия на HER2, които са получили предшестваща химиотерапия при наличието на метастази или са развили рецидив на заболяването по време на или в рамките на 6 месеца след завършване на адювантна химиотерапия.

5.7 Карцином на гърда при мъже

Лечението е аналогично на лечението на карцинома на гърдата при жени.

Лекарствените продукти, използвани за ендокринна терапия на карцином на гърдата при жени (антиестрогени, ароматазен инхибитор, LHRH-агонисти и други) се прилагат и при карцином на гърдата при мъжете, съгласно приетите стандарти и ръководства за лечение на карцинома на гърдата, независимо, че това не е отразено в кратката характеристика на тези продукти.
При ендокринна терапия с ароматазни инхибитори се прилага LHRH-агонист. Също така всички лекарствени продукти за цитостатично и биологично лечение при жени се използват и при мъже с РМЖ.

6. 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 имуносупресивна терапия по повод органна 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/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Etoposide + Ifosfamide + Cisplatin
Etoposide – 75 mg/m2 I.V., дни 1-4 Ifosfamide – 1200 mg/m2 I.V., дни 1-4 Cisplatin – 20 mg/m2 I.V., дни 1-4 Повторение през 21 дни.
Etoposide + Cisplatin
Etoposide – 120 mg/m2 I.V., дни 1-3 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Paclitaxel
Carboplatin AUC6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 225 mg/m2, ден 1, под протекция на G-CSF Повторение през 21 дни.
VIP
Etoposide 100 mg/m2/d i.v. в ден 1-3 Ifosfamide 1500 mg/m2/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/m2/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/m2 i.v. в ден 1 Doxorubicin 50 mg/m2 i.v. bolus в ден 1
Cyclophosphamide 500mg/m2 i.v. bolus в ден 1
Повторение през 21 дни, 2-4 цикъла, последвани от лъчетерапия или оперативно лечение.

7. 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.

7.1. Недребноклетъчен карцином

7.1.1. Неоадювантна системна терапия

Обсъжда се основно при стадий IIIA.

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

Обсъжда се основно при стадии от IB до IIIA.

Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel
Nivolumab – 360 mg I.V., ден 1 Carboplatin AUC 4-6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 200 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение за 21 дни през 3 цикъла

Nivolumab в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за неоадювантно лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия ≥ 1%

Nivolumab в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неоадювантно лечение, последвано от Nivolumab като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия ≥ 1%.

Имунотерапия:

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в

комбинация с платина-базирана химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни.

При неоадювантно/адювантно лечение на НДРБД, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Durvalumab в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неоадювантно лечение, последвано от durvalumab монотерапия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни с операбилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с висок риск от рецидив и без EGFR мутации или пренареждания на ALK.

Неоадювантна фаза: durvalumab 1 500 mg или 20 mg/kg (при пациенти с телесно тегло ≤ 30 kg) в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за до 4 цикъла преди хирургична операция. Продължителност на терапията - до прогресия на заболяването, която изключва дефинитивно хирургично лечение или неприемлива токсичност.

7.1.2. Адювантна фаза: durvalumab 1 500 mg или 20 mg/kg (при пациенти с телесно тегло ≤ 30 kg, до повишаване на теглото над 30 kg) като монотерапия на всеки 4 седмици за до 12 цикъла след хирургична операция. Продължителност на терапията - до рецидив, неприемлива токсичност или максимум 12 цикъла след хирургична операция.Адювантна системна терапия

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

Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin – 50 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 (или 75 mg/m2 I.V., ден 1) Vinorelbine – 25 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Carboplatin + Paclitaxel
Carboplatin – AUC 5-6 I.V. ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V. ден 1 Повторение през 21дни.
Carboplatin + Pemetrexed
Carboplatin – AUC 5-6 I.V. ден 1 Pemetrexed – 500mg/m^2 ден 1 Повторение през 21 дни

След радикална операция при възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) стадий IB-IIIA, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на рецептора на епидермалния растежен

фактор (EGFR)

Osimertinib 80mg еднократно дневно. Лечението продължава до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Продължителност на лечение над 3 години не е проучвана.

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици като монотерапия за адювантно лечение на възрастни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, които са с висок риск от рецидив след пълна резекция и платина-базирана химиотерапия.

При адювантно лечение на НДРБД, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Atezolizumab IV като монотерапия, след радикална операция и платина-базирана химиотерапия, при възрастни пациенти с НДРБД с висок риск от рецидив, чиито тумори имат PD-L1 експресия в туморни клетки ≥ 50% и които не са EGFR или ALK позитивни

Препоръчителните дози са:

Atezolizumab – 840 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 2 седмици или

Atezolizumab – 1200 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 3 седмици или

Atezolizumab – 1680 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 4 седмици.

В продължение на 1 година освен при рецидив на заболяването или неприемлива токсичност.

Atezolizumab SC

Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.

Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.

Имунотерапия:

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с платина-базирана химиотерапия като неоадювантно лечение и след това продължен като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на операбилен недребноклетъчен карцином на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни.

При неоадювантно /адювантно лечение на НДРБД, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Durvalumab в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неоадювантно лечение, последвано от durvalumab монотерапия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни с операбилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с висок риск от рецидив и без EGFR мутации или пренареждания на ALK.

Неоадювантна фаза: durvalumab 1 500 mg или 20 mg/kg (при пациенти с телесно тегло ≤ 30 kg) в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за до 4 цикъла преди хирургична операция. Продължителност на терапията - до прогресия на заболяването, която изключва дефинитивно хирургично лечение или неприемлива токсичност.

Адювантна фаза: durvalumab 1 500 mg или 20 mg/kg (при пациенти с телесно тегло ≤ 30 kg, до повишаване на теглото над 30 kg) като монотерапия на всеки 4 седмици за до 12 цикъла след хирургична операция. Продължителност на терапията - до рецидив, неприемлива токсичност или максимум 12 цикъла след хирургична операция.

Alectinib като монотерапия е показана за адювантно лечение след пълна резекция на тумора на възрастни пациенти с ALK-позитивен недребноклетъчен рак на белия дроб /НДРБД/ с висок риск от рецидив.

Препоръчителната доза alectinib е 600 mg (четири капсули от 150 mg), приемани два пъти дневно с храна (обща дневна доза 1200 mg).

Лечението с alectinib трябва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 2 години.

Необходим е валидиран тест за подбор на пациенти с ALK-положителен НДРБД.

ALK-положителният статус на НДРБД трябва да се установи преди започване на адювантна терапия с alectinib.

7.1.3. Първа линия таргетна терапия

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

Лечение с EGFR-тирозинкиназни инхибитори; назначава се при тумори с активиращи EGFR-мутации –идентифицирани от хистологична и цитологична биопсии или от кръвна/ плазмена проба (течна биопсия, само при невъзможност за тъканна).

Osimertinib монотерапия – 80 mg P.O. дневно, до прогресия (независимо от T790M-мутация)
Afatinib – 40 mg P.O. дневно, до прогресия.
Erlotinib – 150 mg P.O. дневно, до прогресия.
Gefitinib – 250 mg P.O. дневно, до прогресия.

Osimertinib е показан в комбинация с: Pemetrexed и химиотерапия на базата на платина за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) на EGFR. Препоръчителната доза е 80 mg Osimertinib еднократно дневно, когато се прилага с Pemetrexed и химиотерапия на базата на платина.

7.1.3.1. Първа линия таргетна терапия за лечение с ALK/ROS1/RET инхибитор /след валидиран тест/

Crizotinib – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия.
Alectinib - 2 x 600 mg p.o. дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност не се използва при ROS1 пренареждане

Brigatinib - 90 mg таблетки P.O. веднъж дневно през първите 7 дни, след това 180 mg веднъж дневно. Brigatinib е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за ALK, авансирал НДКРБД, нелекувани преди това с ALK инхибитор.

Lorlatinib 1 x 100mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДРБД), положителен за киназа на анапластичен лимфом (ALK), които преди това не са лекувани с инхибитор на ALK

Entrectinib - 600 mg p.o. веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Entrectinib като монотерапия е показан за лечение на нелекувани досега с инхибитори на ROS1 възрастни пациенти с ROS1-положителен, авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)

Pralsetinib - 400 mg P.O. веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Pralsetinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), положителен за RET фузия, пренареждане при трансфекция (rearranged during transfection), които преди това не са лекувани с RET инхибитор. Подборът на пациентите за лечение на RET фузия-положителен авансирал НДРБД трябва да се основава на валидиран метод на изследване.

Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-

положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg Repotrectinib веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg Repotrectinib два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

7.1.3.2. Недребноклетъчен локално авансирал и/или метастазирал рак на белия дроб

Cemiplimab като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), експресиращ PD-L1 (при ≥ 50% туморни клетки), без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат: локално авансирал NSCLC и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен NSCLC.
Cemiplimab в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с NSCLC, експресиращ PD-L1 (при ≥ 1% туморни клетки), без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат: локално авансирал NSCLC и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или метастатичен NSCLC.

Tepotinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), съдържащ изменения, водещи до пропускане на екзон 14 (METex14) в гена на фактора за мезенхимно-епителен преход, при който е необходима системна терапия след предварително лечение с имунотерапия и/или химиотерапия на основата на платина.
Препоръчителната доза е 450 mg Tepotinib (2 таблетки), приемани веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза. Лекарствена форма и количество в една опаковка: 60 филмирани таблетки.

7.1.4. Първа линия имунотерапия

Прилага се при стадий IV.
Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, ден 1 (първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 50% пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации).
Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Atezolizumab като монотерапия е показан като първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с туморна експресия на PD-L1 ≥ 50% туморни клетки (ТК) или ≥ 10% тумор-инфилтриращи имунни клетки (ИК), които са без EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД.

Препоръчителната доза Atezolizumab е:
Atezolizumab – 1200 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 3 седмици или
Atezolizumab – 840 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 2 седмици или
Atezolizumab – 1680 mg прилагани чрез интравенозна инфузия през 4 седмици
Atezolizumab SC
Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.
Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.
Препоръчва се пациентите да се лекуват с Atezolizumab до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

При пациенти на 1L НДРБД монотерапия трябва да бъдат избирани за лечение въз основа на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест.

Pembrolizumab + Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed (метастатичен несквамозен NSCLC при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации.)
Pembrolizumab + Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed (метастатичен несквамозен NSCLC при възрастни, чиито тумори нямат EGFR или ALK положителни мутации.) Повторение през 21 дни за Pembrolizumab 200 mg I.V.или през през 42 дни за Pembrolizumab 400 mg I.V. Cisplatin – 75 mg/m2 I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1, за 4 цикъла Pemetrexed – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Pembrolizumab – 200 mg I.V., ден 1 или 400 mg I.V., ден 1 на всеки 6 седмици Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.
Pembrolizumab в комбинация с Carboplatin и Paclitaxel или в комбинация с Carboplatin и nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin-bound paclitaxel) при възрастни с метастатичен сквамозен NSCLC.

Пембролизумаб 200 mg IV Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл или Pembrolizumab 400 mg IV Ден 1 от всеки 42-дневен цикъл
Carboplatin AUC 6 mg/ml/min ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла и,
Paclitaxel 200 mg/m2 на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла,
Или Nab- Paclitaxel 100 mg/m2 на Ден 1, 8 и 15 от всеки 21-дневен цикъл за 4 цикъла,
последвани от Pembrolizumab 200 mg IV на всеки 3 седмици или Pembrolizumab 400 mg IV на всеки 6 седмици
Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД), които до сега не са били лекувани и имат PD-L1 експресия между 1% и 49%, или чернодробни метастази. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, в комбинация с Bevacizumab, Paclitaxel и carboplatin е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии

Индукционна фаза (4 курса)
Atezolizumab - 840 mg през 2 седмици, или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици I.V.
Bevacizumab , Paclitaxel и след това Carboplatin се прилагат през 3 седмици
Bevacizumab – 15 mg/kg I.V.
Paclitaxel – 200 mg/m2 I.V.
Carboplatin AUC6 I.V. Повторение
през 21 дни (4 курса)
Atezolizumab SC
Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.
Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.

Поддържаща фаза - индукционното лечение се последва от поддържащо лечение без химиотерапия:

Atezolizumab – 840 mg през 2 седмици, или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици I.V. Bevacizumab 15 mg/kg I.V прилагани чрез интравенозна инфузия през 21 дни. Препоръчва се пациентите да се лекуват с Atezolizumab до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря. Atezolizumab SC Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.
Atezolizumab в комбинация с **nab- Paclitaxel** и Carboplatin е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД, които нямат EGFR мутирал или ALK-положителен НДРБД.
По време на индукционната фаза препоръчителната доза Atezolizumab е 840 mg през 2 седмици, или 1200 mg през 3 седмици, или 1680 mg през 4 седмици, приложени чрез интравенозна инфузия, и последвани от nab-paclitaxel и carboplatin през три седмици в продължение на четири или шест цикъла. Когато се прилагат в един и същи ден, Atezolizumab трябва да се прилага първи. Освен това, nab-paclitaxel и carboplatin се прилагат в дни 1, 8 и 15.
Поддържаща фаза - индукционното лечение се последва от поддържащо лечение без химиотерапия:
Atezolizumab – 840 mg през 2 седмици, или 1200 mg през 3 седмици, или 1680 mg през 4 седмици, приложени чрез интравенозна инфузия. Препоръчва се пациентите да се лекуват с Atezolizumab до прогресия или неконтролируема токсичност. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря

Nivolumab + Ipilimumab и 2 курса платина-базирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение на метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при възрастни, чиито тумори нямат сенсибилизиращи EGFR мутации или ALK транслокации.

Индукционно лечение
Nivolumab 360mg iv за 30 мин на 3 седмици в комбинация с Ipilimumab 1mg/kg на всеки 6 седмици и платина-базирана химиотерапия за 2 курса през 3 седмици

Поддържащо лечение
Nivolumab 360mg iv за 30 мин на 3 седмици в комбинация с Ipilimumab 1mg/kg на всеки 6 седмици до прогресия или до 2 години от началото.

Durvalumab + tremelimumab и химиотерапия, съдържаща платина, е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен НДКРБД без сенсибилизиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации.

При химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg в комбинация с tremelimumab 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла (12 седмици).

След химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия и поддържаща терапия с Pemetrexed, базирана на хистологията, на всеки 4 седмици.

Пета доза tremelimumab 75 mg трябва да се приложи на седмица 16 заедно с durvalumab.

Поддържащо лечение с durvalumab до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Amivantamab в комбинация с carboplatin и Pemetrexed за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR.

Преди започване на терапия с Amivantamab трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати. Изследването може да се извърши по всяко време след поставяне на първоначалната диагноза преди започване на терапията. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR.

Препоръчителни дози Amivantamab, когато се използва в комбинация с carboplatin и Pemetrexed:

Телесно тегло на изходно ниво[a]	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се използва в комбинация с carboplatin и Pemetrexed, Amivantamab трябва да се прилага след carboplatin и Pemetrexed в следната последователност: Pemetrexed, carboplatin и след това Amivantamab.

carboplatin се прилага интравенозно с площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml в минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици, в продължение на до 12 седмици. Pemetrexed се прилага интравенозно в доза 500 mg/m2 веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Amivantamab в комбинация с Lazertinib* за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДРБД) с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21.

Преди започване на терапия с Amivantamab трябва да се установи мутационния статус на EGFR в проби от туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод на изследване. Ако не бъде открита мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан, ако е налична в достатъчно количество и качество, тъй като при използването на плазмен тест е възможно да се получат фалшиво отрицателни резултати. Изследването може да се извърши по всяко време след поставяне на първоначалната диагноза преди започване на терапията. Не е необходимо да се повтаря изследването след установяване на мутационния статус на EGFR.\

Препоръчителни дози Amivantamab в комбинация с Lazertinib:

Телесно тегло на изходно ниво[a]	**Доза Rybrevant**	**Схема на приложение**	**Брой флакони 350 mg/7 ml Rybrevant**
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се прилага в комбинация с Lazertinib в един и същи ден, препоръчва се Amivantamab да се прилага по което и да е време след Lazertinib. **Lazertinib се прилага перорално в доза 240 mg веднъж дневно.**

Lazertinib в комбинация с Amivantamab* е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с делеция в екзон 19 или субституция L858R в екзон 21 на EGFR.

Преди започване на лечението с Lazertinib трябва да бъде установен положителен EGFR мутационен статус в туморна тъкан или плазма, като се използва валидиран метод. Ако не се открие мутация в плазмена проба, трябва да се изследва туморна тъкан при наличие на 2 достатъчно количество и качество на тъканта поради възможност за фалшиво отрицателни резултати при изследване на плазма.

Препоръчителната доза Lazertinib е 240 mg веднъж дневно в комбинация с Amivantamab. Препоръчва се Lazertinib да се прилага винаги преди Amivantamab, когато се прилагат в един и същи ден.

1L неподходящ за лечение с платина НДРБД

Atezolizumab като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина.

Препоръчителната доза Atezolizumab е:

- 840 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 2 седмици или
- 1 200 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 3 седмици или
- 1 680 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия през 4 седмици или
- 1875 mg инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагани

през 3 седмици.

Лечението продължава до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

Не се изисква подбор на пациентите за лечение с Atezolizumab въз основа на нивото на експресия на PD-L1.

Следните критерии за подбор определят пациентите, неподходящи за базирана на платина химиотерапия, за които се отнася терапевтичното показание:

Пациенти на възраст > 80 години или с функционален статус (PS) по ECOG 3, или пациенти с ECOG PS 2 в комбинация със съответни съпътстващи заболявания или по-напреднала възраст (≥ 70 години) в комбинация със съответни съпътстващи заболявания.

Съответните съпътстващи заболявания са свързани със сърдечни заболявания, нарушения на нервната система, психични разстройства, съдови нарушения, бъбречни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето или белодробни нарушения, които са противопоказания за терапия на базата на платина, според оценката на лекуващия лекар.

7.1.5. Първа линия химиотерапия (4-6 курса)

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

Cisplatin (Carboplatin) + Gemcitabine ±Bevacizumab
Cisplatin – 75mg/m2 I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1 Gemcitabine – 1000-1250 mg/m2 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/m2 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/m2 I.V., ден 1 Vinorelbine – 25 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Cisplatin (Carboplatin) + Pemetrexed (при неплоскоклетъчен подтип)
Cisplatin – 75 mg/m2 I.V. (Carboplatin AUC5), ден 1 Pemetrexed – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Gemcitabine
Paclitaxel – 200 mg/m2 I.V., ден 1 Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Vinorelbine
Paclitaxel – 80 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Vinorelbine – 25 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
nab-Paclitaxel + Carboplatin
Nab-Paclitaxel - 100 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Carboplatin - AUC 6 на ден 1 Повторение през 21 дни.

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

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

7.1.6. 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 първа линия и се продължава до прогресия.

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

7.1.7. Съчетано химиолъчелечение

Прилага се при стадий IIIA (T1-2 N2 и T3 N2) (при иноперабилни тумори), IIIB (T4 N0-1 и T1-3 N3) и IIIC (T3, N3, M0 и T4, N3, M0)
Едновременното химиолъчелечение се препоръчва за пациентите в добро общо състояние. Последователното химиолечение и лъчелечение е алтернативна възможност при пациенти в напреднала възраст и/или по-увредено общо състояние с клинично значими съпътстващи заболявания.

Монотерапия с Cisplatin
Cisplatin – 50 mg/m2 I.V., дни 1, 8, 29 и 36
Paclitaxel + Carboplatin
Paclitaxel – 40 mg/m2 I.V., ден 1 Carboplatin – AUC2 I.V., ден 1 Повторение през 7 дни (6 седмици).

Osimertinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал, неоперабилен НДРБД, чиито тумори имат делеции в екзон 19 или субституиращи мутации в екзон 21 (L858R) и чието заболяване не е прогресирало по време на или след химиолъчетерапия на базата на платина.

Препоръчителната доза е 80 mg osimertinib еднократно дневно. Пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на белите дробове трябва да получават лечение с osimertinib до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

7.1.8. Консолидираща имунотерапия след проведена химиотерапия, отчетен отговор и при пациенти с локално авансирал, неоперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) и PDL1 ≥ 1%

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

Монотерапия с durvalumab
Durvalumab - 10 mg/kg I.V. ден 1 през 14 дни или 1500 mg i.v. на 4 седмици (при пациенти с PD-L1 експресия в ≥ 1% от туморните клетки). Продължава до прогресия или неприемлива токсичност с максимална продължителност до 12 месеца.

7.1.9. Втора линия системна терапия според предшестващо лечение

Pembrolizumab като монотерапия – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1 (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип) при възрастни с локално авансирал или метастатичен NSCLC, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 1% TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с Pembrolizumab. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.
Atezolizumab – 840 mg I.V., ден 1, през 14 дни или 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни или 1680 mg I.V., ден 1, през 28 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 2,3 или 4 седмици, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност. Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab SC инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение. Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.
Docetaxel + Ramucirumab (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип)
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Ramucirumab – 10 mg/kg I.V., ден1 Повторение през 21дни. Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден1 Повторение през 21 дни.
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Pemetrexed (при неплоскоклетъчен подтип) – 500 mg/m2 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-мутирали тумори, нетретирани с тирозин-киназни инхибитори).

Amivantamab като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на EGFR след неуспех на терапия на базата на платина.

Препоръчителни дози Amivantamab като монотерпия

Телесно тегло на изходно ниво[a]	**Доза Rybrevant**	**Схема на приложение**	**Брой флакони 350 mg/7 ml Rybrevant**
Под 80 kg	1 050 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	3
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	
Над или равно на 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
		На всеки 2 седмици, като се започне в Седмица 5	

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Препоръчва се пациентите да се лекуват с Amivantamab до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Amivantamab в комбинация с Carboplatin и Pemetrexed за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД с делеции в екзон 19 на EGFR или субституционни мутации L858R в екзон 21 след неуспех на предходна терапия, включваща тирозинкиназен инхибитор (ТКИ) на EGFR.

Препоръчителни дози Amivantamab, когато се използва в комбинация с Carboplatin и Pemetrexed:

Телесно тегло на изходно ниво[a]	Доза Rybrevant	Схема на приложение	Брой флакони
Под 80 kg	1 400 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	4
	1 750 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	5
Над или равно на 80 kg	1 750 mg	Веднъж седмично (общо 4 дози) от Седмици 1 до 4 • Седмица 1 – инфузия с разделена доза на Ден 1 и Ден 2 • Седмици 2 до 4 – инфузия на Ден 1	5
	2 100 mg	На всеки 3 седмици, като се започне в Седмица 7	6

[a] Не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло.

Когато се използва в комбинация с Carboplatin и Pemetrexed, Amivantamab трябва да се прилага след Carboplatin и Pemetrexed в следната последователност: Pemetrexed, Carboplatin и след това Amivantamab.

Carboplatin се прилага интравенозно с площ под кривата концентрация-време 5 mg/ml в минута (AUC 5) веднъж на всеки 3 седмици, в продължение на до 12 седмици. Pemetrexed се прилага интравенозно в доза 500 mg/m2 веднъж на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Crizotinib – 2 x 250 mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK/ ROS1 - пренареждане, прогресирали след предшестваща платина-базирана терапия).
Alectinib – 2 x 600 mg P.O. дневно, като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за ALK, авансирал НДКРБД, лекувани преди това с Crizotinib. Лечението с Alectinib трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Не се прилага при ROS1 пренареждане.
Osimertinib – 80 mg P.O. дневно (при тумори с вторична T790M-мутация)до прогресия.

Brigatinib - е 90 mg веднъж дневно през първите 7 дни, след това 180 mg веднъж дневно е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за ALK,

авансирал НДКРБД, лекувани преди това с Crizotinib.

Lorlatinib 1 x 100mg P.O. дневно, до прогресия (при тумори с ALK пренареждания, прогресирали след алектиниб или церитиниб като първа линия на лечение или Crizotinib и поне още един ALK TKI).

Pralsetinib - 400 mg P.O. веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Pralsetinib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклъчен рак на белия дроб (НДРБД), положителен за RET фузия, пренареждане при трансфекция (rearranged during transfection), които преди това не са лекувани с RET инхибитор. Подборът на пациентите за лечение на RET фузия-положителен авансирал НДРБД трябва да се основава на валидиран метод на изследване.

Sotorasib 960mg (8 таблетки от 120мг), приемани веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Sotorasib като монотерапия е показан за лечение при възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предходна линия на системна терапия.
Наличието на KRAS G12C мутация трябва да бъде потвърдено с валидиран тест преди започване на терапия със Sotorasib.

DocN (при неплоскоклетъчен подтип)
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V. 1 ден Nintedanib – 2 x 200 mg P.O. дни 2-21 (продължава като поддържаща терапия до прогресия) Повторение през 21 дни
Nivolumab – 240 mg I.V., през 14 дни (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип след предходна химиотерапия). Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg Repotrectinib веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg Repotrectinib два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Adagrasib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предишна системна терапия.

Недребноклетъчен рак на белия дроб с активираща HER2 (ERBB2) мутация.

Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg, прилаган като интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

7.1.10. Трета линия системна терапия според предшестващо лечение

Docetaxel – 75 mg/m2 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).
Amivantamab като монотерапия при пациенти с активиращи инсерционни мутации в екзон 20 на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) след неуспех на терапия на базата на платина. Прилага се в дозировка спрямо телесното тегло на пациента на изходно ниво:1050мг (3 флакона) при пациенти под 80кг и 1400мг (4 флакона) при пациенти над или равно на 80кг, като не са необходими корекции на дозата за последващи промени на телесното тегло. Схемата на приложение включва: седмица 1 до 4, веднъж седмично (общо 4 дози) като от седмица 5 нататък приложението продължава на всеки 2 седмици, като се започне в седмица 5. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
Pembrolizumab като монотерапия – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1 (при плоскоклетъчен и неплоскоклетъчен подтип) при възрастни с локално авансирал или метастатичен NSCLC, чиито тумори експресират PD-L1 с ≥ 1% TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с Pembrolizumab. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.
Atezolizumab – 840 mg I.V., ден 1, през 14 дни или 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни, или 1680 mg I.V., ден 1, през 28 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 2,3 или 4 седмици в зависимост от избрания режим, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност. Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab SC инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за

интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.
Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.
Nivolumab – 240 mg I.V., ден 1, през 14 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 Nivolumab. Повторение през 2 седмици, до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

При KRAS G12C
Sotorasib за монотерапия – 960 mg (8 таблетки от 120mg), приемани веднъж дневно, при възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предходна линия на системна терапия.
Наличието на KRAS G12C мутация трябва да бъде потвърдено с валидиран тест преди започване на терапия със Sotorasib

При химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg в в комбинация с tremelimumab 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла (12 седмици)
След химиотерапия с платина: durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия и поддържаща терапия с Pemetrexed, базирана на хистологията, на всеки 4 седмици
Пета доза tremelimumab 75 mg трябва да се приложи на седмица 16 заедно с durvalumab
Поддържащо лечение с durvalumab до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД). Препоръчителната доза при възрастни е 160 mg Repotrectinib веднъж дневно за 14 дни,последвана от 160 mg Repotrectinib два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

7.2. Дребноклетъчен карцином

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

7.2.1.1. Ограничен стадий (LD)
Провежда се химиотерапия и ранно (след курс 1-3) торакално лъчелечение.

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

Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 1-3 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

Durvalumab като монотерапия е показан за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина.
Препоръчителна доза: durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици (пациенти с телесно тегло ≤ 30 kg трябва да получават durvalumab 10 mg/kg през 2 седмици или 20 mg/kg през 4 седмици до повишаване на теглото над 30 kg).
Продължителност на терапията - до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 24 месеца.

7.2.1.2. Разпространен стадий (ED)

Cisplatin/Carboplatin + Etoposide + Durvalumab:
Durvalumab 1500 mg в комбинация с химиотерапия през 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла, последвано от 1500 mg през 4 седмици като монотерапия. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

Cisplatin (Carboplatin) + Etoposide
Cisplatin – 75 mg/m2 (Carboplatin AUC6) I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
IP
Irinotecan – 65-80 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 30-40 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Irinotecan + Carboplatin
Irinotecan 175 mg/m2 i.v. в ден 1 Carboplatin AUC=4 i.v. в ден 1 Повтаря се през 3 седмици (4курса)
CEV
Cyclophosphamide – 1000 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Vincristine – 1.4 mg/m2 (макс. обща доза 2 mg) I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
VIP
Etoposide 75 mg/m2 i.v. в дни1-4 Ifosfamide 1200 mg/m2 i.v. в дни 1-4 с Uromitexan уропротекция Cisplatin 20 mg/m2 i.v. в дни 1-4 Повтаря се през 3 седмици (4 курса)

Carboplatin+ Etoposide+ Atezolizumab:

Индукционна фаза (4 цикъла):

Carboplatin+ Etoposide+Atezolizumab

Carboplatin - AUC5 I.V., ден 1
Etoposide - 100 mg/m^2 I.V., дни 1-3
Atezolizumab - 840 mg I.V. през 2 седмици, или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици, ден 1. Когато се прилагат в един и същи ден, Atezolizumab трябва да се прилага първи. Поддържаща фаза: Atezolizumab без химиотерапия 840 mg I.V. през 2 седмици, 1200 mg през 3 седмици или 1680 mg през 4 седмици.
Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab SC инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.
Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.
Това важи както за индукционната фаза на лечение, така и за поддържащата фаза.
Препоръчва се пациентите да се лекуват с Atezolizumab до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

7.2.2. Втора линия химиотерапия
При прогресия до 3 месеца след края на първа линия

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

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

Монотерапия с Topotecan – 1.5 mg/m2 I.V., дни1-5 Повторение през 21 дни.
Монотерапия с Topotecan – 2.3 mg/m2 P.O., дни 1-5 Повторение през 21 дни.

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

8. 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
Pemetrexed – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m2 I.V., ден 1 ±
Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin
Cyclophosphamide – 500 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 80 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Pemetrexed + Gemcitabine
Pemetrexed 500 mg/m2 i.v. (10 минутна инфузия) в ден 8 Gemcitabine 1250 mg/m2 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 втора линия могат да бъдат прилагани Vinorelbine или Gemcitabine.

Cyclophosphamide + Epirubicin + Cisplatin
Cyclophosphamide 500 mg/m2 i.v. в ден 1 Epirubicin 75 mg/m2 i.v. в ден 1 Cisplatin 80 mg/m2 i.v. в ден 1

Имунотерапия
Nivolumab 360 mg, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици в комбинация с ipilimumab 1 mg/kg, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен злокачествен мезотелиом на плеврата.

Лечението продължава до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

9. 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.

9.1 Неоадювантано 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/m2 I.V., дни 1, 15 и 29 Leucovorin – 500 mg/m2 I.V. в 2-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36 Fluorouracil – 1000-2000 mg/m2 I.V. в 24-часова инфузия, дни 1, 8, 15, 22, 29 и 36. или
Cisplatin +5 Fluorouracil **+Лъчелечение**
Cisplatin 75 мг/м2 и.в. (30 мин.)1 ден 5 Fluorouracil 1000 мг/м2 и.в.(продължителна инф.) 1-4 ден Повтаря се на 1,5,9, и 13 седмица Лъчетерапия 50,4 Gy в 28 фракции
или **Cisplatin +5** Fluorouracil **+ Лъчелечение**
Cisplatin 100 мг/м2 и.в.(30 мин.) 1 ден 5 Fluorouracil 1000 мг/м2 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
Cisplatin +5 Fluorouracil **+ Лъчелечение**
Cisplatin 80 мг/м2 и.в. 1 ден 5 Fluorouracil 1000 мг/м2 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 Fluorouracil се намалява на 800 мг/м2
Или
Paclitaxel **+ Cisplatin +Лъчелечение**
Paclitaxel 60 мг/м2 и.в.(3ч. инф.) 1,8,15,22 ден Cisplatin 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
Paclitaxel + Carboplatin **+лъчелечение**
Paclitaxel 50 мг/м2 и.в.(1ч. инф.) 1,8,15,22,29 ден Carboplatin 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

9.2 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.

9.3 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/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (4 курса).
Cisplatin + Irinotecan
Cisplatin – 30 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Irinotecan – 85 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни (3 курса).

Адювантна имунотерапия

При пациенти с карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход, които имат остатъчно патологично заболяване след предшестваща неоадювантна химиотерапия е показано адювантно лечение с nivolumab, като монотерапия, интравенозна инфузия на 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути през първите 16 седмици, последвано от интравенозна инфузия на 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути.

9.4 Химиотерапия при метастатична болест

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

Cisplatin + Fluorouracil
Cisplatin 75 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500-1000 mg/m2 I.V. с инфузионен режим, дни 1-4 Повторение през 28 дни.
Cisplatin + Irinotecan
Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Irinotecan – 180 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
Irinotecan + Fluorouracil
Irinotecan - 180 mg/m2 I.V., ден 1 Leucovorin – 125 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 400 mg/m2 I.V. болус, ден 1 Повторение през 14 дни
Епирубицин+ Cisplatin +5 Fluorouracil (ECF) Епирубицин 50 мг/м2 I.V. (болус) 1 ден Cisplatin 60мг/м2/д I.V. (болус) 1 ден 5- Fluorouracil 200мг/м2/д I.V. (продълж. инф.) 1-21 ден Повтаря се на 3 седмици

Имунотерапия

Pembrolizumab – 200 mg. на всеки 3 седмици или 400 mg на всеки 6 седмици в комбинация с платина и флуоропиримидин-базирана химиотерапия, приложен като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути за лечение от първа линия локално авансирал

неоперабилен или метастатичен карцином на хранопровода или HER-2 негативен аденокарцином на гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 10

Pembrolizumab 200 mg i.v. на Ден 1 от всеки триседмичен цикъл или 400 mg i.v. на Ден 1от всеки шестседмичен цикъл в комбинация с платина и флуоропиримидин-базирана химиотерапия.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

При пациенти с неоперабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен езофагеален карцином с PD-L1 експресия на туморни клетки ≥1% може да се проведе следната имунотерапия:

- **Nivolumab** в комбинация с химиотерапия: Nivolumab 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, прилагани интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия. Лечението с nivolumab се препоръчва до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.
- **Nivolumab** в комбинация с **Ipilimumab**. Препоръчителната доза е nivolumab 3 mg/kg на всеки 2 седмици или nivolumab 360 mg на всеки 3 седмици, прилаган интравенозно за 30 минути в комбинация с 1 mg/kg ipilimumab, приложен интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици. Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.
- **Nivolumab** в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с HER2 отрицателен, напреднал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, чиито тумори имат PD-L1 експресия с комбиниран положителен скор ≥ 5.

Препоръчителната доза е 360 mg Nivolumab, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици или 240 mg Nivolumab, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина базирана химиотерапия, прилагана на всеки 2 седмици. Лечението с Nivolumab се препоръчва до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

<u>Втора линия химиотерапия</u>

Docetaxel – 75 mg/m2 I.V. ден 1, повторение през 21 дни (до 6 цикъл). Прилага се при хистология за аденокарцином и прогресия ≥ от 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).

Nivolumab като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином след предшестваща флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия.
Nivolumab – 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

10. 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, таргетно и имунноонкологично в зависимост от характеристиката на тумора и състоянието на пациента.

10.1. Перипоративна системна терапия

Прилага се при c/pT2 N+ и c/pT3-4 N всяко. Включва неоадювантана 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 Capecitabine не изисква наличие на централен венозен катетър и е със съпоставима ефикасност спрямо 5-ФУ за лечение на авансирало заболяване, Capecitabine – съдържащи режими също могат да бъдат предложени периоперативно

ECF
Epirubicine – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 200 mg/m2 I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 21 дни (3 курса).
DCF
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 750 mg/m2 I.V. 24-часова инфузия, дни 1-5 Повторение през 21 дни (4 курса).
XelOx
Capecitabine – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14 Oxaliplatin – 100-130 mg/m2 I.V. болус, ден 1 Повторение през 21 дни.
FLOT
Docetaxel, 50 mg/m2, ден 1 Oxaliplatin, 85 mg/m2, ден 1 Leucovorin, 200 mg/m2, ден 1 Fluorouracil, 2600 mg/m2 24 h infusion, Повторение през 14 дни

Комбинирано Химиолъчелечение
5-FU + folinic acid +лъчелечение
5-FU 425mg/m2/d i.v. ден 1-5 Folinic acid 20 mg/m2 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).

10.2. Системна терапия 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 гастроезофагиалната връзка е задължително изследване за HER2-експресия.

ECF
Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin– 60 mg/m2 I.V., ден 1
Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.
ELF
Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 Leucovorin – 30 mg/m2 I.V., дни 1-3 Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 28 дни.
Etoposide + Epirubicine + Fluorouracil
Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Capecitabine + Cisplatin
Capecitabine – 2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

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

Oxaliplatin + Epirubicin + Fluorouracil
Oxaliplatin – 85 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 300 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни.
EOX
Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Oxaliplatin – 85 mg/m2 I.V., ден 1 Capecitabine – 1250 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-21 (при селектирани болни дни 1-14) Повторение през 21 дни.
ECX

Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 Capecitabine – 1250 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 21 дни.
EOF
Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1
Oxaliplatin – 130 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
DCF
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Fluorouracil – 750 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни
FCT (при свръхекспресия на HER2)
Fluorouracil – 800 mg/m2 I.V., дни 1-5 или Capecitabine – 2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Cisplatin – 80 mg/m2 I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg (първи цикъл), след това – 6 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (до прогресия или неприемлива токсичност).
FLOT
Docetaxel, 50 mg/m2, ден 1 Oxaliplatin, 85 mg/m2, ден 1 Leucovorin, 200 mg/m2, ден 1 Fluorouracil, 2600 mg/m2 24 h infusion, Повторение през 14 дни

Trifluridine/Tipiracil е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с метастатичен рак на стомаха, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които преди това са лекувани с най-малко две предходни системни терапевтични схеми за напреднал стадий на болестта.

Nivolumab в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с HER2 отрицателен, напреднал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, чиито тумори имат PD-L1 експресия с комбиниран положителен скор ≥ 5.
Препоръчителната доза е 360 mg Nivolumab, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици или 240 mg Nivolumab, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина базирана химиотерапия, прилагана на всеки 2

седмици. Лечението с Nivolumab се препоръчва до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Pembrolizumab, в комбинация с трастузумаб, флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1.

Pembrolizumab, в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, е показан за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен HER2-негативен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с CPS ≥ 1

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Zolbetuximab, в комбинация с химиотерапия, съдържаща флуоропиримидин и платина, е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен HER2-отрицателен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната връзка (gastro-oesophageal junction GEJ), чиито тумори са положителни за Claudin (CLDN) 18.2

10.3. Втора и последващи линии химиотерапия (при хистология за аденокарцином)

Ramucirumab + Paclitaxel
Ramucirumab – 8 mg/kg I.V., дни 1, 15 Paclitaxel – 80 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Irinotecan + Cisplatin
Irinotecan – 65 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Cisplatin – 30 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
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.
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (до 6 курса).

При прогресия след 6 и повече месеца след химиотерапия с платина/флуоропиримидиновирежими.

Paclitaxel – 80 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Irinotecan – 150 mg/m2 I.V., дни 1 и 15 Повторение през 28 дни.

ILF/ IF
Irinotecan 80 mg/ m2 i.v.(30-90 мин инф. ден 1 Folinic acid 500 mg/m2 i.v. (1-2 ч инф) ден 1 5-Fu 2000 mg/m2/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/m2 I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 30 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8-10 mg/m2 I.V., ден 1, през курс Fluorouracil – 800 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

Втора и последващи линии терапия

Имунотерапия при неоперабилен или метастатичен карцином на стомах при

прогресия след поне една предходна линия терапия.

Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици при неоперабилен или метастатичен карцином на стомаха с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR), когато заболяването е прогресирало по време или след поне една предходна терапия.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Trifluridine/tipiracil – 2 x 35 mg/m2 (не повече от 80 mg на доза) P.O. дневно, дни 1-5 и 8-12 ден
/При пациенти,които са били на поне 2 линии химиотерапия за напреднало заболяване/
Повторение през 28 дни.

При пациенти с напреднал HER2 положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната свръзка, които са получили предшестваща схема на основата на трастузумаб.

Монотерапия с Trastuzumab-deruxtecan
Trastuzumab deruxtecan като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал HER2-положителен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалната свръзка (gastroesophageal junction, GEJ), които са получили предшестваща схема на основата на трастузумаб.

11. АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

11.1. Неоадювантна химиотерапия

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

Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни (4-6 курса).
Gem/Cis

Gemcitabin 1000 mg/m2 i.v. в ден 1 и 15 Cisplatin 25 или 50 mg/m2 i.v. в ден 1 и 15 Повторение през 28 дни
FOLFIRINOX
Oxaliplatina 85 mg/m2 i.v. в ден 1 и15 Irinotecan 180 mg/m2 i.v. в ден 1 и15 Calcium folinate 400 mg/m2 i.v. 2-часова инфузия в ден 1 и 15 5 FU 400 mg/m2 i.v. bolus в ден 1и15 5 FU 2400 mg/m2 i.v. 46- часова инфузия в ден 1 и 15 Повторение през 29 дни до 6 цикъла Под защитата на GCSF.

11.2. Адювантна химиотерапия

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

GEMOX
Gemcitabin 1000 mg/m2 i.v. в ден 1 и 15

Oxaliplatina 85 mg/m2 i.v. в ден 1

FOLFIRINOX

Oxaliplatin – 85 mg/m2 I.V., ден 1 Irinotecan – 180 mg/m2 I.V., ден 1 Leucovorin – 400 mg/m2 I.V., ден 1
5-Fluorouracil – 400 mg/m2 I.V. болус, ден 1
5-Fluorouracil – 2400 mg/m2 I.V. 46-часова инфузия Задължителна подкрепа с G-CSF
Повторение през 14 дни .

Модифициран FOLFIRINOX

Oxaliplatina 85 mg/m2 i.v. в ден 1 и15

Irinotecan 150 mg/m2 i.v. в ден 1 и15

Calcium folinate 400 mg/m2 i.v. 2-часова инфузия в ден 1 и 15

5 FU 2400 mg/m2 i.v. 46- часова инфузия в ден 1 и 15

Повторение през 29 дни до 6 цикъла

Под защитата на GCSF.

Монотерапия с Gemcitabine се препоръчва да се прилага само при увредени пациенти.

Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни (6 курса).

11.3. Терапия при нерезектабилна и метастатична болест

11.3.1. Химиотерапия при стадий IIB и III

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.

Модифициран FOLFIRINOX

Oxaliplatina 85 mg/m2 i.v. в ден 1 и15

Irinotecan 150 mg/m2 i.v. в ден 1 и15

Calcium folinate 400 mg/m2 i.v. 2-часова инфузия в ден 1 и 15

5 FU 2400 mg/m2 i.v. 46- часова инфузия в ден 1 и 15

Повторение през 29 дни до 6 цикъла

Под защитата на GCSF.

Монотерапия с Gemcitabine се препоръчва да се прилага само при увредени пациенти.

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

Съчетано химиолъчелечение при стадий IIB и III

Gemcitabine – 400 mg/m2 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.

11.3.2. 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 .
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)

Nab-Paclitaxel + Gemcitabine
Nab-paclitaxel– 125 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и15 Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Gemcitabine + Capecitabine
Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Capecitabine – 1500 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 28 дни (6 курса).

Поддържащо лечение на възрастни пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, с метастатичен аденокарцином на панкреаса, чието заболяване не е прогресирало след най-малко 16 седмици лечение с първа линия химиотерапия на базата на платина.
Монотерапия Olaparib 600 mg таблетки дневно, P.O до прогресия или неприемлива токсичност.

11.4. Втора линия химиотерапия

Fluorouracil + Oxaliplatin
Oxaliplatin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Leucovorin – 400 mg/m2 I.V. болус, ден 1 Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V. едночасова инфузия, ден 1 Повторение през 7 дни (12 курса).
Liposomal Irinotecan + Fluorouracil
Liposomal Irinotecan – 70 mg/m2 I.V., ден 1 Leucovorin – 400 mg/m2 I.V. болус, ден 1 Fluorouracil – 2400 mg/m2 I.V. в 46-часова инфузия, ден 1 Повторение през 14 дни.

Всички режими за метастатична болест се провеждат до прогресия на болестта и до неприемлива токсичност.

11.5. Трета линия химиотерапия

Pegylated liposomal irinotecan е показан за лечение на метастазирал аденокарцином на панкреаса в комбинация с 5 Fluorouracil (5 FU) и leucovorin (LV) при възрастни пациенти с прогресия след лечение, основано на gemcitabine.

12. 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.

12.1. 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).

12.1.1.Първа линия таргетна терапия

Sorafenib – 800 mg P.O. дневно, до прогресия.

Lenvatinib

Препоръчителната дневна доза Lenvatinib е:

- 8 mg (две капсули от 4 mg), приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло <60 kg

и

- 12 mg (три капсули от 4 mg), приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло ≥60 kg.

Монотерапия с Ramucirumab* е показана за лечение на възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен хепатоцелуларен крацином със серумни нива на алфа фетопротеин (АФП) ≥ 400 ng/ml и предшестващо лечение със Sorafenib.

12.1.2. Първа линия имунотерапия

Прилага се при авансирал неоперабилен хепатоцелуларен карцином

Atezolizumab + Bevacizumab

Atezolizumab – 840 mg I.V., ден 1, през 14 дни

или 1200 mg I.V., ден 1, през 21 дни

или 1680 mg I.V., ден 1, през 28 дни

Bevacizumab – 15 mg/kg I.V, ден 1, през 21 дни

Пациентите могат да получат лечение с atezolizumab SC инжекционен разтвор за подкожно приложение. Пациентите, които понастоящем получават atezolizumab за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение.

Препоръчителната доза atezolizumab инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1875 mg, прилагана на всеки три седмици.

Когато се прилагат в един и същи ден Atezolizumab трябва да се прилага преди

Bevacizumab. Лечението се прилага до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност. Durvalumab* 1500 mg като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК). Прилага се в доза 1 500 mg на всеки 4 седмициа до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Durvalumab + tremelimumab Durvalumab 1 500 mg, приложен в комбинация с 300 mg tremelimumab като еднократна доза на Цикъл 1/Ден 1, последвано от durvalumab като монотерапия на всеки 4 седмици. Лечението се прилага докато се наблюдава клинична полза или до неприемлива токсичност. Nivolumab в комбинация с ipilimumab е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или напреднал хепатоцелуларен карцином.
Cisplatin + Epirubicin
Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Epirubicin – 60 mg/m2 I.V., дни 1 Повторение през 21 дни.

Epirubicin – 75 mg/m2 I.V., ден 1
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.

12.2. Трансартериална хемоемболизация (TACE)

Прилага се при нерезектабилна (мултинодуларна) болест в стадий B по BCLC-класификация.

12.3. Втора линия системна терапия

FOLFOX4
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 14 дни.
Regorafenib – 160 mg P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 28 дни.

13. 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 оперативно. Дори и след радикално оперативно лечение 5-годишната преживяемост, не надвишава 20%.

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

13.1. Адювантна системна терапия

Прилага се химиотерапия при индивидуално селектирани пациенти.

13.2. Първа линия системна терапия

Gemcitabin – 800-1000 мг/м2 - 30 мин - 1,8,15 ден Повтаря се на 4 седмици, последвано от 15 дневна пауза
5-FU - 500 мг/м2/д 1-5 ден или 600 мг/м2 - 1,8,15 ден
GEMCIS
Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
GEMOX
Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Oxaliplatine – 100 mg/m2 I.V. ден 2 Повторение през 21 дни.
EFC
Epirubicin 50мг/м2 i.v - 1ден Cisplatin 60 мг/м2 i.v - 1ден 5-FU 200 мг/м2 постоянна инф. 24ч. Повтаря се на 3 седмици
PEFG
Cisplatin 40 мг/м2 i.v 1 ден Epirubicin 40 мг/м2 i.v 1 ден 5-FU 200мг/м2/дн продължителна инфузия i.v 1-28 ден Gemcitabine 600 мт/м2 1 час i.v 1, 8 ден Повтаря се на 4 седмици
Durvalumab – при неоперабилен или метастатичен рак на жлъчните пътища

Durvalumab 1500 mg в комбинация с химиотерапия gemcitabine+ cisplatin[1] на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от durvalumab 1500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Продължава до прогресия или неприемлива токсичност.

13.3. Втора линия системна терапия

mFOLFOX6 (прилага се при селектирани пациенти с добър PS)

Leucovorin – 400 mg/m2 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.

Ivosidenib като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином с R312 мутация на IDH1, които преди това са били лекувани с поне една предходна линия системна терапия.

Монотерапия с Pemigatinib е показана за лечение при възрастни с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, с фузия или пренареждане на рецептора за фибробластния растежен фактор 2 (FGFR2), който е с прогресия след най-малко една предходна линия системна терапия.

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, в комбинация с гемцитабин и Cisplatin, за лечение от първа линия на локално авансирал неоперабилен или метастатичен карцином на жлъчните пътища при възрастни.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението на продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици при неоперабилен или метастатичен карцином на жлъчни пътища и жлъчен мехур с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR), когато заболяването е прогресирало по време или след поне една предходна терапия.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

14. 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.

14.1. Бъбречноклетъчен карцином

14.1.1. Адювантна терапия

Pembrolizumab като монотерапия – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути,за адювантно лечение на възрастни с бъбречноклетъчен карцином с повишен риск от рецидив след нефректомия, или след нефректомия и резекция на метастатични лезии.

При адювантно лечение на бъбречноклетъчен карцином, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

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

14.1.2. Първа линия таргетна терапия

- 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 поносимостта), 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.

Имунотерапия

Nivolumab+ipilimumab
Nivolumab в комбинация с ipilimumab е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/висок риск.
Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла:
Nivolumab - 3 mg/kg за 30 минути
Ipilimumab - 1 mg/kg за 30 минути
Фаза като монотерапия:
Nivolumab 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или
480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути.
До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Pembrolizumab в комбинация с **Axitinib** за лечение от първа линия на авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни
Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg на всеки 6 седмици
Axitinib 5 mg P.O. два пъти дневно.
При пациенти, които понасят Axitinib 5 mg два пъти дневно за 2 последователни цикъла на лечение (т.е. 6 седмици) без нежелани събития > Степен 2, свързани с лечението с Axitinib и с добре контролирано кръвно налягане до≤ 150/90 mm Hg, е позволено повишаване на дозата акситиниб до 7 mg два пъти дневно. Повишаването на дозата Axitinib до 10 mg два пъти дневно е позволено при прилагане на същите критерии. Axitinib може да се прекрати или да се намали до 3 mg два пъти дневно и след това до 2 mg два пъти дневно за овладяване на токсичността.
Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Pembrolizumab* – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с **Lenvatinib**, за лечение от първа линия на авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни
Pembrolizumab – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1
Lenvatinib 20 mg перорално веднъж дневно

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Avelumab в комбинация с **Axitinib** е показан като първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречно-клетъчен карцином.
Avelumab 800 mg, приложена интравенозно в продължение на 60 минути, на всеки 2 седмици и Axitinib 5 mg - перорално два пъти дневно (през 12 часа) със или без храна, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Tivozanib* е показан за лечение от първа линия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином и при възрастни пациенти, които не са лекувани с инхибитор на VEGFR mTOR инхибитор след прогресия на заболяването, след едно предходно лечение с цитокини за авансирал RCC. Препоръчителната доза тивозаниб е 1 340 микрограма един път дневно в продължение на 21 дни, последвано от 7-дневен период на почивка, което съставлява един пълен терапевтичен цикъл от 4 седмици. Тази терапевтична схема трябва да се продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Cabozantinib* е показан като монотерапия за авансирал бъбречноклетъчен карцином като първа линия на лечение на възрастни пациенти със среден или висок риск.

Cabozantinib* в комбинация с Nivolumab е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином.

Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan* 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за асоцииран и локализиран бъбречноклетъчен карцином (RCC), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

14.1.3. Втора и последваща линия

- Axitinib – 10 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с тирозин-киназни инхибитори или ци- токини). 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, *или 14 дни терапия и 7 дни почивка според поносимостта,* до прогресия (след предшестващо лечение с цитокини).
- Sorafenib – 800 mg P.O. дневно, до прогресия (след предшестващо лечение с цитокини или тирозин-киназни ин- хибитори).
- 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 – 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни, до прогресия или

неприемлива токсичност..

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

Cabozantinib* е показан като монотерапия за авансирал бъбречноклетъчен карцином при възрастни след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор.

14.1.4. Трета и последваща линия

Belzutifan* 120 mg P.O. дневно като монотерапия при възрастни пациенти за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином от светлоклетъчен тип, който прогресира след две или повече линии на терапия, включващи PD-(L)1 инхибитор и поне две VEGF таргетни терапии.

14.2. Преходноклетъчен карцином на бъбречното легенче

Имунотерапия с Nivolumab 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни, до прогресия или неприемлива токсичност.

Цитостатични режими се прилагат като при карцином на пикочен мехур.

15. КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛО И ПРАВО ЧЕРВО.

15.1. Неоадювантно химиолъчелечение при карцином на право черво

Прилага се при локално авансирал карцином (cT3-4 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 1,8,22,29Д

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.

15.2. 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), B R A F M + , илеус, перфорация, изследвани по-малко от 12 лимфни възли, съдова и периневрална инвазия, високи нива на CEA. При карцином на право черво се прилага в стадий II иIII.

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

Mayo Clinic (3-6 курса)
Leucovorin – 20 mg/m2 I.V., дни 1-5 Fluorouracil – 425 mg/m2 I.V. болус, дни 1-5 Повторение през 28 дни.
De Gramont (6-12 вливания, 3-6 курса)
Leucovorin – 200 mg/m2 I.V. 2-часова инфузия, дни 1 и 2 Fluorouracil – 400 mg/m2 I.V. болус, дни 1 и 2 Fluorouracil – 600 mg/m2 I.V. 22-часова инфузия, дни 1 и 2 Повторение през 14 дни.
FOLFOX4 (6-12 вливания, 3-6 курса)
Oxaliplatin – 85 mg/m2 I.V. 2-часова инфузия, 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 14 дни.

XELOX
Capecitabine – 2000 mg P.O. дневно, дни 1-14 Oxaliplatin – 130 mg/m2 I.V. болус Повторение през 21 дни.
Capecitabine – 2500 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни (4-8 курса).

15.3. Първа 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

Mayo Clinic

Комбинация FOLFOX + Panitumumab (при тумори с RAS WT)

FOLFOX4, 6
Panitumumab – 6 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 14 дни, до прогресия.

FOLFOX4 ± Bevacizumab

FOLFOX4

± 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 първа линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от втора 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, ден1

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

Повторение през 14-21 дни.

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

+ 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. до прогресия

FOLFIRI ± Bevacizumab

FOLFIRI

± 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 първа линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от втора линия; препоръчва се лечението с Bevacizumab да продължи до прогресия. Bevacizumab се прилага при трета линия химиотерапия, която е в комбинация с Trifluridine/Tipiracil.

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/m2 I.V., дни 1, 8, 15 и22 Leucovorin – 20 mg/m2 I.V., дни 1, 8, 15 и22 Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1, 8, 15 и 22 Bevacizumab – 5 mg/kg I.V., дни 1 и 15 Повторение през 42 дни.

Приложение на Bevacizumab се препоръчва и след първа прогресия на комбинацията му с химиотерапевтичен режим от първа линия, т.е. показан е за продължаване в комбинация с химиотерапевтичен режим от втора линия; препоръчва се лечението с Bevacizumab да продължи до прогресия.

CapeOX ± Bevacizumab
Oxaliplatin – 130 mg/m2 I.V., ден 1 Capecitabine – 2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 + Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CapIRI ± Bevacizumab
Irinotecan – 200-250 mg/m2 I.V., ден 1 (80 mg/m2 I.V., дни 1 и 8) Capecitabine – 1500-2000 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 + Bevacizumab – 7.5 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

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

Capecitabine – 2500 mg/m2 P.O. дневно, дни 1-14 Повторение през 21 дни
Cetuximab- и Irinotecan-базирани режими
Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8 mg/m2 I.V., ден 1 (през 42 дни)
Fluorouracil – 425 mg/m2 I.V., дни 1-5 (през 3 седмици).

Първа линия имунотерапия (при метастатична болест)

Pembrolizumab - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1 при възрастни за лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на

несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Nivolumab в доза 240 mg + Ipilimumab в доза 1 mg/kg приложени интравенозно на всеки 3 седмици, последвани от монотерапия с Nivolumab, приложена интравенозно с доза 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност.

15.4. Поддържаща терапия

Назначава се при метастатичен колоректален карцином без прогресия след първа 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.
Panitumumab (при тумори с RAS WT) – 6 mg/kg I.V. през 14 дни до прогресия.

15.5. Втора 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., ден1 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,до прогресия
FOLFIRI + Aflibercept (след Oxaliplatin-базирана първа линия) FOLFIRI (виж т. IV.9)
Aflibercept – 4 mg/kg I.V. Повторние през 14 дни.
FOLFIRI + Ramucirumab (след първа линия с Bevacizumab, Oxaliplatin или флуоропиримидин) FOLFIRI
Ramucirumab – 8 mg/kg I.V. ден 1 Повторение през 14 дни.
Mitomycin C + Fluorouracil
Mitomycin C – 8 mg/m2 I.V., ден 1 (през 42 дни) Fluorouracil – 425 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 21 дни.
Cetuximab (при тумори с RAS WT, след Oxaliplatin- или Irinotecan-базирана първа линия) – 250 mg/m2 I.V. седмично или 500 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 14 дни.

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

Имунотерапия при прогресия на предходна флуоропиримидин-базирана комбинирана терапия с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни

Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици при неоперабилен или метастатичен колоректален карцином след предходна флуоропиримидин-базирана комбинирана терапия на метастатичен колоректален карцином с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на

2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Nivolumab в доза 3 mg/kg + Ipilimumab в доза 1 mg/kg, приложени интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвани от монотерапия с nivolumab, приложена интравенозно с доза 240 mg на всеки 2 седмици, при възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин.

Наличие на BRAF V600 мутация

Encorafenib+Cetuximab

Encorafenib в комбинация с cetuximab за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация, които са лекувани преди това със системна терапия. Препоръчителната доза encorafenib е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с cetuximab.

15.6. Трета линия химиотерапии

Trifluridine/tipiracil е показан в комбинация с bevacizumab за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК), които преди това са лекувани с две противоракови схеми, включително базирани на флуоропиримидин, Oxaliplatin и Irinotecan хиомиотерапии, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

Trifluridine/Tipiracil е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином, които преди това са лекувани или са били счетени за неподходящи за лечение с достъпните терапии, включително базирани на флуоропиримидин, Oxaliplatin и Irinotecan химиотерапии, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

Наличие на BRAF V600 мутация

Encorafenib+Cetuximab

Encorafenib в комбинация с Cetuximab за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация, които са лекувани преди това със системна терапия. Препоръчителната доза encorafenib е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с cetuximab.

15.7. Поредни линии 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 натумора.

Таргетна терапия за пациентите, които са получили на първа линия анти-EGFR инхибитори (възстановява се чувствителността към тези агенти) - **анти-EGFR инхибитор в комбинация с Irinotecan** в дози от първа или втора линия.

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

При пациенти, които не са получавали анти-EGFR инхибитор, но и при тези, които са получавали Cetuximab на първа линия - прилага се Panitumumab

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 14дни.

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

Повторение през 28дни.

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.

Наличие на BRAF V600 мутация
Encorafenib+Cetuximab
Encorafenib в комбинация с Cetuximab за лечение на възрастни пациенти **с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация**, които са лекувани преди това със системна терапия.
Препоръчителната доза encorafenib е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с cetuximab

5 mg Tegafur/4,35 mg Gimeracil/11,8 mg Oteracil. При метастатичен колоректален рак, като монотерапия или в комбинация с Oxaliplatin или Irinotecan, със или без Bevacizumab, за лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак, за които е невъзможно продължаване на лечението с друг флуоропиримидин, поради синдром ръка-крак или сърдечно-съдова токсичност, която се проявява в адювантна или метастатична среда.
• Монотерапия 30 mg/m2 (Изразено като съдържание на Tegafur) b.i.d. дни 1 - 14 с пауза от една седмица (± Bevacizumab 7,5 mg/kg в ден 1)
• Комбинирана терапия 25 mg/m2 (Изразено като съдържание на Tegafur) b.i.d. дни 1 - 14 с пауза от една седмица и Oxaliplatin b,c,d 130 (mg/m2) или Irinotecan, d 150-225f (mg/m2)".

Fruquintinib като монотерапия е показана за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (metastatic colorectal cancer, mCRC), които преди това са лекувани с 3 налични стандартни терапии, включително химиотерапия, базирана на флуоропиримидин, oxaliplatin и irinotecan, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства, и които са лекувани до прогресия на заболяването или до развитие на непоносимост към лечението с trifluridine/ tipiracil или regorafenib.

15.8. Хрономодулирана терапия

Схеми на хрономодулирана химиотерапия при колоректален карцином

<u>Приложение на Capecitabine (Fluorouracil) и Oxaliplatin</u>

Лъчехимиотерапия при локално авансирал карцином (cT3-4 или cN1-2)

- Capecitabine – 1600 mg/m2 P.O., вечер в 21 часа, дни 1-33 (в дните с лъчелечение).

При XELOX в адювантен или метастатичен план

- Capecitabine – 2000 mg/m2 P.O., вечер в 21 часа, с пик на концентрацията в 4 часа сутринта, дни 1-14.
- Oxaliplatin – 130 mg/m2 I.V., между 14 и 18 часа, с пик на концентрацията в 16 часа, ден 1.

Повторение през 21 дни.

При метастатичен колоректален карцином- хроно-FFLOxaliplatin + Fluorouracil +Leucovorin

- Fluorouracil – 700 mg/m2, I.V., между 22 и 10 часа, дни 1- 5.
- Oxaliplatin – 25 mg/m2, I.V., между 10 и 22 часа, дни 1- 5.
- Leucovorin- 300 mg/m2, I.V., между 22 и 10 часа, дни 1- 5.

Повторение на 21 дни.

15.9. Чернодробна интраартериална химиотерапия при метастатичен колоректален карцином с чернодробни метастази

Приложението на чернодробна интраартериална химиотерапия се провежда в специализирани центрове, в контекста на мултидисциплинарен екип, който включва експерти в хепатобилиарната хирургия, медицинската онкология, интервенционалната радиология, обучени медицинските сестри и нуклеарни медици.
ЧИА в комбинация със системна терапия трябва да се обмисли при пациенти с КРК с неоперабилни чернодробни метастази, които са прогресирали при системно лечение на първа и втора линия. В допълнение, чернодробната интраартериална химиотерапията е приемлива като лечение от първа линия при пациенти с първично неоперабилни чернодробни лезии. ЧИА не се препоръчва при екстрахепатална болест извън контекста на клиничното изпитване. Химиотерапията с чернодробно интраартериално приложение в комбинация със системна терапия е опция за избрани пациенти с КРК с резецирани чернодробни лезии.

15.10. Комбинирани схеми на системна и чернодробна интраартериална химиотерапия при колоректален карцином с чернодробни метастази

Приложение на интраартериален моно- флуорурацил (3-6 курса)
Fluorouracil – 250mg/m2, интраартериален порт (IA.P.), дни 1-5
Повторение на 28 дни.

Интраартериално приложение на Levcovorin+ Fluorouracil (3-6 курса)
Leucovorin – 20 mg/m2 , IA. P, дни 1-5
Fluorouracil – 250 mg/m2 , IA.P, дни 1-5

Повторение през 28 дни.

Интраартериално приложение на De Gramont (3-6 курса)
Leucovorin – 200 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m2 IA.P. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m2 IA.P. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
Повторение през 14-21 дни.

Интраартериално приложение FOLFOX4 (3-6 курса)
Oxaliplatin – 85 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
Leucovorin – 200 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, дни 1 и 2
Fluorouracil – 400 mg/m2 IA.P. болус, дни 1 и 2
Fluorouracil – 600 mg/m2 IA.P. 22-часова инфузия, дни 1 и 2
Повторение през 14-21 дни.

Интраартериално приложение на FOLFIRI (3-6 курса)
Irinotecan – 180 mg/m2 IA.P. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m2 IA.P. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m2 IA.P. 46-часова инфузия
Повторение през 14-21 дни.

Интраартериално приложение FOLFOX4 + Panitumumab (при тумори с RAS WT)
FOLFOX4
Panitumumab – 6 mg/kg IA.P., ден 1
Повторение през 14- 21 дни.

Интраартериално приложение FOLFOX4 + Cetuximab (при тумори с RAS WT)
FOLFOX4
Cetuximab – 400 mg/m2 IA.P. последвано от 250 mg/m2 IA.P. седмично
Повторение през 14- 21 дни.

FOLFIRI + Panitumumab (при тумори с RAS WT)
Irinotecan – 180 mg/m2 IA.P. 30-минутна инфузия, ден 1
Leucovorin – 400 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 400 mg/m2 IA.P. болус, ден 1
Fluorouracil – 2400 mg/m2 IA.P. 46-часова инфузия
Panitumumab – 6 mg/kg IA.P., ден 1
Повторение през 14- 21 дни.

FOLFIRI + Cetuximab (при тумори с RAS WT); FOLFIRI
Cetuximab – 400 mg/m2 IA.P. последвано от 250 mg/m2 IA.P. седмично
Повторение през 14 -21 дни.

Интраартериално приложение на Oxaliplatin и интравенозен De Gramont (3-6 курса)
Oxaliplatin – 125 mg/m2 IA.P. , 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 (вариант 1)
Fluorouracil – 2400 mg/m2 I.V. 48-часова инфузия, дни 1 и 2 (вариант 2- модифицираnDe Gramont)
Повторение през 21 дни.

Интраартериално приложение Oxaliplatin + интравенозни Leucovorin + Fluorouracil+/- Cetuximab (при тумори с RAS WT) (3-6 курса)
Oxaliplatin – 125 mg/m2 IA.P. 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
Cetuximab – 400 mg/m2 I.V. последвано от 250 mg/m2 I.V. седмично
Повторение през 21 дни.

Интраартериално приложение Oxaliplatin и интравенозни Leucovorin + Fluorouracil +/- Bevacizumab (при тумори с RAS MT)
Oxaliplatin – 125 mg/m2 IA.P. 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
Bevacizumab – 5 mg/kgI. V., ден 1
Повторение през 21 дни.

Интраартериално приложение на Oxaliplatin и интравенозно FOLFIRI (3-6 курса)
Oxaliplatin – 125 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
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 21 дни.

Интраартериално приложение на Oxaliplatin + Irinotecan + Fluoruracil и интравенозно Cetuximab (при тумори с RAS WT) (3-6 курса)
Oxaliplatin – 85 mg/m2 IA.P. 2-часова инфузия, ден 1
Irinotecan – 180 mg/m2 IA.P., 2-часова инфузия, ден 1
Fluorouracil – 2800 mg/m2 IA.P. 48-часова инфузия, ден 1
Cetuximab – 400 mg/m2 I.V. последвано от 250 mg/m2 I.V. седмично
Повторение през 21 дни.

КАРЦИНОМ НА ТЪНКИТЕ ЧЕРВА

Химиотерапия се прилага само при иноперабилен или метастатичен стадий на болестта и се провежда според принципите на системното противотуморно лечение на метастастатичен карцином на дебелото и правото черво.

16. КАРЦИНОМ НА АНУС

16.1. Лъчехимиолечение при локализиран карцином

Fluorouracil + Mitomycin C
Fluorouracil – 500-1000 mg/m2 I.V., продължителна инфузия, дни 1-4 и 29-32 Mitomycin C – 10 mg/m2 I.V. болус, дни 1 и 29.
Mitomycin C + Cisplatin + 5-FU + ЛТ
Mitomycin C 12 mg/m2 i.v. обща доза 20 mg ден 1 Cisplatin 60 mg/m2 i.v. 1 -29 Д 5-FU 1000 mg /m2/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/m2 i.v 1,8,15,22 Д Mitomycin C 10 mg/m2 i.v. 1Д ЛТ 36 Gy 20 фракции
След 2 седмици последвано от Cisplatin 25 mg/m2 i.v. 43,50,57 Д Mitomycin C 10 mg/m2 i.v. 43Д ЛТ 23.4 Gy 13 фракции

16.2. Химиотерапия при метастатична болест

Cisplatin + Fluorouracil
Fluorouracil – 500-1000 mg/m2 I.V., дни 1-5 Cisplatin – 100 mg/m2 I.V., продължителна инфузия, ден 2 Повторение през 28 дни.

17. НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ

Представляват 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, 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 соматостотинови аналози (ССА) Octreotid 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 (Octreotid LAR) и таргетна терапия се предпочита при тумори с по-бавна прогресия.

Химиотерапията се препоръчва при метастазирали 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.

17.1. Химиотерапия при неметастатична болест

17.1.1. Карциноидни тумори

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

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

17.1.2. 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.

O-P-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.

17.1.3. Феохромоцитом/параганглиом

Не се провежда химиотерапия.

17.1.4. 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.

17.2. Химиотерапия при метастатична болест

17.2.1. 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 Epirubicin30 mg/m2 i.v.1 до 3 ден

През 3 седм. макс. 9 курса

17.2.2. 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: 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: Cisplatin + Etoposide

Etoposide – 130 mg/m2 I.V., дни 1-3

Cisplatin – 45 mg/m2 I.V., дни 2-3

Повторение през 21 дни.

17.2.3. Втора линия при метастатични невроендокринни тумори

17.2.4. 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.

17.2.5. 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.

17.3. Тумори, асоциирани с болест на von Hippel-Lindau (VHL)

Belzutifan* 120 mg P.O. дневно като монотерапия за първа линия лечение на възрастни пациенти с болест на von Hippel-Lindau, които се нуждаят от терапия за невроендокринни тумори на панкреаса (pNET), при които локалните терапевтични процедури са неподходящи.
Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

18. КАРЦИНОМ НА ЯЙЧНИК, ФАЛОПИЕВА ТРЪБА И ПЪРВИЧЕН ПЕРИТОНЕАЛЕН КАРЦИНОМ

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

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

18.1. Неоадювантна 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.

18.2. Адювантна химиотерапия

18.3. При стадий IA, B (умерено до пискодиференцирани тумори – G2-3)

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

Повторение през 21 дни (4-6 курса).

18.4. 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/m2 I.V.), ден 1 Paclitaxel – 175 (135 mg/m2) mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CP
Cyclophosphamide – 600 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 2 Повторение през 21 дни.

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

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

18.5. Първа 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/m2) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m2 3-часова инфузия, ден 1 Повторение през 21 дни.
Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab
Carboplatin – AUC6 I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 (лечението с Bevacizumab продължава 15 месеца) Повторение през 21 дни (6 курса). Поддържащо лечение с Bevacizumab е препоръчително предимно при пациенти без BRCA1/BRCA2 герминативни или соматични мутации.

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.

Поддържащо лечение при авансирал (стадий III и IV по FIGO) високостепенен епителен рак на яйчниците, рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак

- При пациенти с BRCA1/2 мутация (герминативна и/или соматична), които са с пълен или частичен отговор след завършване на първа линия химиоте рапия на базата на платина:

  Olaparib 600 mg таблетки дневно, P.O, до прогресия, неприемлива токсичност или до 2 години. При пациенти с данни за заболяване след 2 години лечението с Olaparib може да продължи по преценка на лекуващия лекар.

- При пациенти с дефицит на хомоложна рекомбинация (HRD), които са с пълен или частичен отговор след завършване на първа линия химиотерапия на базата на платина в комбинация с бевацизумаб:

  Olaparib 600 mg таблетки дневно, P.O в комбинация с Bevacizumab 15 mg/kg веднъж на всеки 3 седмици, до прогресия, неприемлива токсичност или до 2 години. При пациенти с данни за заболяването след 2 години лечението с Olaparib може да продължи по преценка на лекуващия лекар. Продължителност на лечение с Bevacizumab - максимално 15 месеца, включващи периодите в комбинация с химиотерапия и като поддържащо лечение.

Rucaparib е показан като монотерапия за поддържащо лечение при възрастни пациенти с авансирал (степен III и IV по FIGO) високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, при които има отговор (пълен или частичен) след завършване на първа линия на химиотерапия, базирана на платина.

Niraparib* е показан като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с напреднал епителен (FIGO Стадии III и IV) високостепенен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) след завършването на платина-базирана химиотерапия като първа линия на лечение.

Niraparib* е показан като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациентки с чувствителен на платина рецидивирал високостепенен серозен епителен рак на яйчника, рак на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, който се повлиява (напълно или частично) от платина-базирана химиотерапия.

18.6. Втора линия химиотерапия

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

Прилага се същият режим.

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

Cisplatin + Paclitaxel

Carboplatin + Gemcitabine
Carboplatin AUC4 I.V., ден 1 Gemcitabine – 800 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.

18.6.3. 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/m2 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/m2 I.V., дни 1-3 Epirubicin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Ifosfamide + Paclitaxel
Ifosfamide – 1500 mg/m2 I.V., дни 1-3
Mesna – 400 mg/m2 I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
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.

Поддържащо лечение с Olaparib tabl. - 600 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност. Назначава се при пълна или парциална ремисия на епителен платиначувствителен овариален карцином, рак на фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак.

Rucaparib е показан като монотерапия за поддържащо лечение при възрастни пациенти с авансирал (степен III и IV по FIGO) високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, при които има отговор (пълен или частичен) след завършване на първа линия на химиотерапия, базирана на платина.

18.6.4. <u>При платина-резистентно заболяване (прогресия на болестта под 6 месеца след платина-базирана химиотерапия) след приложени от 1 до 3 предходни схеми на системно лечение</u>

Mirvetuximab soravtansine - 6 mg/kg коригирано идеално телесно тегло (adjusted ideal body weight, AIBW), прилагана веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл) под формата на интравенозна инфузия, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Прилага се при пациенти с положителен за фолатен рецептор алфа (FRα), резистентен на лечение с платина високостепенен серозен епителен карцином на яйчниците, фалопиевите тръби или първичен перитонеален рак.

18.6.5. <u>При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, несъдържаща Paclitaxel</u>

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.

18.6.6. <u>При прогресия на болестта под 6 месеца след химиотерапия, съдържаща Paclitaxel</u>

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/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.
Gemcitabine – 800-1250 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 (15) Повторение през 28 дни.
Topotecan + Bevacizumab
Topotecan – 4 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Bevacizumab – 10 mg/kg I.V., дни 1 и 15 Повторение през 28 дни (до прогресия).
Carboplatin + Doxorubicin (PLD)*

Carboplatin AUC5 I.V., ден 1 PLD* 30 mg/m2, ден 1 Повторение през 28 дни (6 цикъла).

19. КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМ

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 ендометроиден тип карцином III стадий, подобрява статистически значимо свободната от прогресия прежижяемост и общата 5-годишна преживяемост.

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

19.1. Адювантна системна терапия

Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 (Cisplatin – 60 mg/m2) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни

19.2. Системна терапия при метастатична болест

Epirubicin + Cisplatin
Epirubicin – 60 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни
Carboplatin (Cisplatin) + Paclitaxel
Carboplatin AUC4-6 (Cisplatin – 60 mg/m2) I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни
Ifosfamide/Mesna + Cisplatin
Ifosfamide – 2000 mg/m2 I.V., ден 1, 12-часова инфузия Mesna – 800 mg/m2 I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на Ifosfamide Cisplatin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).

Може да се приложи монотерапия с антрациклини или таксани.

Durvalumab в комбинация с Carboplatin и Paclitaxel е показан за първа линия на лечение при

възрастни с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с:

• Durvalumab като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)

• Durvalumab в комбинация с Olaparib при рак на ендометриума без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR), чието заболяване не е прогресирало при първа линия на лечение с durvalumab в комбинация с carboplatin и paclitaxel.

Пациентите с рак на ендометриума трябва да се оценяват за терапия на базата на MMR статуса на тумора, потвърден чрез валидиран тест.

Препоръчителната доза durvalumab е 1 120 mg в комбинация с carboplatin и paclitaxel на всеки 3 седмици (21 дни) за минимум 4 и до 6 цикъла, последвани от durvalumab 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия (dMMR пациенти) или в комбинация с Olaparib 300 mg два пъти дневно (pMMR пациенти).

Лечението продължава до определена според RECIST v1.1 прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Pembrolizumab в комбинация с Lenvatinib, е показан за лечение на авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, при които заболяването е прогресирало, или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия, и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия.

Pembrolizumab, – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1
Lenvatinib 20 mg перорално веднъж дневно

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици за лечение на авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) при възрастни, при които заболяването е прогресирало, или след предходно лечение с платина-базирана терапия при всякакви условия, и които не са подходящи за радикална операция или лъчетерапия.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на

2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Имунотерапия

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с Carboplatin и Paclitaxel, като първа линия за лечение на първично авансирал или рецидивиращ ендометриален карцином при възрастни, които са кандидати за системна терапия.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Dostarlimab в комбинация с carboplatin и paclitaxel е показан за лечение на възрастни пациентки с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията в ДНК (dMMR)/висока микросателитна нестабилност (MSI-H), които са кандидатки за системно лечение.

19.3. Лекарствени комбинации, прилагани при карциносаркоми

Paclitaxel +Carboplatin
Paclitaxel 175 mg/m2 i.v. D1 Carboplatin AUC 6 i.v. D1
Paclitaxel +Ifosfamid
Paclitaxel 135mg/m2 i.v. за 3 часа D1 Ifosfamide 1.6g/m2/D i.v. (редуцирана до 1.2g/m2/ ако пациентът е получил предваритерно лъчетерапия) D1-3. Повторение на 3 седмици до 8 цикъла.
Cisplatin + Ifosfamide
Cisplatin 20mg/m2/D i.v. + Ifosfamide 1.5g/m2/d i.v. за 1 час D1-4 Mesna 120mg/m2 i.v. bolus за 15 минути (натоварваща доза) D1 Mesna 1.5g/m2/d продължителна инфузия D 1-4

Cisplatin
Cisplatin 50 mg/m2 i.v. D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Carboplatin
Carboplatin 400 mg/m2 i.v./D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Paclitaxel
Paclitaxel 110–200mg/m2 i.v. D1 Повторение на всеки 3 седмици.
Topotecan
Topotecan 1.2–1.5mg/m2/d i.v. D 1-5 Повторение на всеки 3 седмици.
Docetaxel - Прилага се при противопоказания за лечение с Paclitaxel
Docetaxel 36mg/m2 за 1 час, i.v. D1,8, и 15 Повторение на всеки 4 седмици.
Ifosfamide
Ifosfamide 2g/m2/d i.v. + Mesna 2g i.v. в началото 15 минути преди инфузията на Ifosfamide - D1 - 3 Повторение на 3 седмици .

19.4. 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.

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

19.5. 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.

Лейомиосарком

- **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.

- **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.

- **Doxorubicin** 60 mg/m2 i.v. D1

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

- **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.

- **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.

- **Dacarbazine** 1200 mg/m2 i.v. за 20 минути - D1 Повторение на 3 седмици до максимум 8 цикъла.

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

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

- **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

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

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

20. 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 (ß-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 ß-HCG 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 ß-HCG, 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	< 40y	≥40y	–	–
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.

20.1. 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).

20.2. Лечение при висок риск

EMA–CO

Metothrexate – 100 mg/m2 I.V. едночасова инфузия, ден 1

Metothrexate – 200 mg/m2 I.V. 24-часова инфузия, ден 2

Leucovorin – 15 mg/m2 I.V. през 6 часа (8 дози) от час 16 след започване на 24-часовата инфузия с Metothrexate Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1 и 2

Dactinomycin – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2

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

– 1 mg/m2 I.V., ден 8

Повторение през 28 дни (до нормализиране на hCGT).

<u>Спасителна химиотерапия при високорискови пациенти</u>

EP-EMA

EP

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

EMA

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 p.o/i.m през 12ч ден 1 и 3 начало - 24ч. след началото на метотрексата.

Алтернращо приложение на двете комбинации през седмични интервали.

TP/TE

TP

Paclitaxel 135 mg/m2 i.v. , 3-часова инфузия ден 1 Cisplatin 60 mg/m2, 3-часова инфузия ден 1

Алтерниращо приложение с:

TE

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.

21. КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

21.1. Неоадювантна химиотерапия

Неоадювантна 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.

21.2. Системна терапия при метастатична болест

При метастатична болест се прилага самостоятелна химиотерапия.

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

Fluorouracil – 500 mg/m2 I.V., дни 1-3 Mitomycin C – 8 mg/m2 I.V., през 42 дни Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Topotecan
Cisplatin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Topotecan – 0.75 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.
Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab
Topotecan – 0.75 mg/m2 I.V., ден 1-3 Paclitaxel – 175 mg/m2 I.V., ден 1 Bevacizumab – 15 mg/kg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, до прогресия
Bleomycin + Ifosfamide + Cisplatin
Bleomycin – 30 mg обща доза I.M., дни 1 и 8 Ifosfamide– 1000 mg/m2 I.V., дни 1-3 Mesna – 400 mg/m2 I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на Ifosfamide Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 1-3 Повторение през 21 дни.

Cisplatin

Cisplatin 50 до 75 mg/m2 i.v. ден1 Повторение през три седмици

Carboplatin

Carboplatin AUC 5–6 за около 60 мин. i.v. ден1
Повторение през 21 или 28 дни до прогресия или токсичност

Paclitaxel монотерапия

Paclitaxel 250mg/m2 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 претретирани болни има и монотерапия с: Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine, Fluorouracil.

Cemiplimab като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка и прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия.

Имунотерапия в комбинация с химиотерапия с или без бевацизумаб при експресират PD L1 с CPS ≥ 1.

Pembrolizumab 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg IV на всеки 6 седмици, в комбинация с химиотерапия със или без bevacizumab, за лечение на персистиращ, рецидивиращ или метастатичен цервикален карцином при възрастни, чиито тумори експресират PD L1 с CPS ≥ 1.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Имунотерапия при FIGO 2014 стадий III-IVA локално авансирал цервикален карцином

Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с химиолъчетерапия (лъчетерапия с външно облъчване, последвана от брахитерапия), за лечение на FIGO 2014 стадий III-IVA локално авансирал цервикален карцином при възрастни, които не са получили предходна дефинитивна терапия.

Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

21.3. Съчетано химиолъчелечение

Прилага се неоадювантна, адювантна и първа 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

22. 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/m2 i.v. (1 часова инфузия) 1 ден Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin 80mg/m2 i.v. ден 1 Vinorelbine 25 mg/m2 i.v. ден 1и 8 Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + лъчелечение
Cisplatin 40mg/m2 (максимум 70 mg/m2) 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 1до 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.

23. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ВУЛВАТА

Злокачествените новообразувания на вулвата са сравнително рядко срещани заболявания (3-5% от гениталиите карциноми), като средната възраст на заболелите 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- Fluorouracil (5-FU), Cisplatin, Mitomycin - C, или Bleomycin, екстраполирани от режими, използвани за анален или плоскоклетъчен рак на шийката на матката, както и:

Cisplatin
Cisplatin 50 или 100mg/m2 i.v. (1 часова инфузия) ден 1 Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + Vinorelbine
Cisplatin 80 mg/m2 i.v. ден 1, Vinorelbine 25 mg/m2 i.v.ден 1и 8 Повторение на всеки 3 седмици
Cisplatin + лъчелечение
Cisplatin 40mg/m2 (максимум 70 mg/m2) 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 1до 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.

24. 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.

24.1. 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 имунотерпапия 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).

24.2. Химиотерапия при инвазивен карцином

Прилага се неоадювантна, адювантна и първа линия химиотерапия (при метастатична болест).

M–VEC
Metothrexate – 30 mg/m2 I.M., дни 1, 15 и 22 Vinblastine – 3 mg/m2 I.V., дни 1, 15 и 22 Epirubicin – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m2 I.V. ден 1 Повторение през 28 дни.
GEMCIS

Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 28 дни.
MVC
Metothrexate – 30 mg/m2 I.M., дни 1 и 8 Vinblastine – 4 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 2 Повторение през 28 дни.
Epirubicine + Etoposide
Epirubicine – 50 mg/m2 I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., ден 1-3 Повторение през 21 дни.
Paclitaxel + Cisplatin
Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1 Cisplatin – 75 mg/ m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Gemicitabin + Paclitaxel
Gemicitabin – 1000 mg/m2 I.V., ден 1, 8 Paclitaxel – 175 mg I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
Gemcitabine – 1000 mg/m2 I.V., дни 1, 8 и 15 Повторение през 28 дни.
Carboplatin AUC6 I.V. Повторение през 21 дни.
ITP
Paclitaxel 200 mg/m2 i.v. в ден 1 Cisplatin 70 mg/m2 i.v. в ден 1 Ifosfamide 1500 mg/m2/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/m2 i.v. в дни 1 и 8 Carboplatin AUC = 5 i.v. в ден 1 Docetaxel 70 mg/m2 i.v. в ден 1 Повтаря се през 3 седмици

24.3. Периоперативна системна лекарствена терапия/сандвич терапия при инвазивен карцином

Durvalumab* в комбинация с gemcitabine и cisplatin като неоадювантно лечение, последвано от durvalumab монотерапия като адювантно лечение след радикална цистектомия, е показан за лечение на възрастни с операбилен мускулно-инвазивен рак на пикочния мехур (МИРПМ).

Препоръчителната доза durvalumab в неоадювантната фаза е 1 500 mg в комбинация с химиотерапия на всеки 3 седмици за 4 цикъла преди хирургична операция, последвано от 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия за до 8 цикъла след хирургична операция. Прилага се като интравенозна инфузия в продължение на 1 час. Когато durvalumab*се прилага в комбинация с химиотерапия, в деня на прилагане на дозата първо се прилага durvalumab, последвано от химиотерапията в същия ден.

24.4. Адювантна имунотерапия при инвазивен карцином

Имунотерапия

- Nivolumab като монотерапия за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулноинвазивен уротелен карцином (MIUC) с PD-L1 експресия на туморни клетки ≥1%, които са с висок риск от рецидив след извършена радикална резекция на MIUC. Прилага се интравенозно в доза 240 mg I.V. на всеки 2 седмици или 480 mg I.V. на всеки 4 седмици. Максималната продължителност на лечението е 12 месеца.

24.5. Първа линия имунотерапия

Имунотерапия

- Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици в комбинация с enfortumab vedotin като първа линия лечение на неоперабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни.
- Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
  Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

- Pembrolizumab – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1. за лечение от първа линия на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, които не отговарят на условията за Cisplatin -базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 с комбиниран положителен скор (combined positive score, CPS) ≥ 10.

- Продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително

лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

- Atezolizumab – 840 mg интравенозно през 2 седмици или 1200 mg интравенозно през 3 седмици, или 1680 mg интравенозно през 4 седмици (при пациенти, които се считат неподходящи за лечение с Cisplatin и чиито тумори имат PD-L1 експресия ≥ 5%) до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност

- При пациенти, които отговарят на условията за Cisplatin -базирана химиотерапия и чиито тумори не са прогресирали след химиотерапия на базата на платина се прилага поддържаща терапия с Avelumab. Препоръчителната доза на Avelumab като монотерапия е 800 mg, приложена интравенозно в продължение на 60 минути, на всеки 2 седмици. Приложението на Avelumab трябва да продължи по препоръчителната схема до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

- При пациенти, които не отговарят на условията за Cisplatin -базирана химиотерапия и чиито тумори нямат PD-L1 експресия или са с неизвестен PD-L1 статус се прилага химиотерапия на основата на carboplatin, последвана от поддържаща терапия с Avelumab при тумори, които не са прогресирали след химиотерапия на базата на Carboplatin. Приложението на Avelumab трябва да продължи по препоръчителната схема до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

- При тези пациенти, които не отговарят на условията за Cisplatin -базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 се прилага Carboplatin -базирана терапия, последвана от поддържаща терапия с Avelumab при тумори, които не са прогресирали след химиотерапия на базата на Carboplatin.

- Друга възможност за пациенти, които не отговарят на условията за Cisplatin -базирана химиотерапия и чиито тумори експресират PD-L1 е да се приложат atezolizumab или pembrolizumab.

  Nivolumab в комбинация с cisplatin и gemcitabine е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. , прилаган интравенозно в доза 360mg в продължение на 30 минути в комбинация с cisplatin и gemcitabine, на всеки 3 седмици за до 6 цикъла, последвано от nivolumab монотерапия, прилаган интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици в продължение на 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици в продължение на 30 минути. Препоръчва се лечение с nivolumab до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца от първата доза, което настъпи първо.

24.6. Втора линия имунотерапия

Pembrolizumab – 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици, ден 1 за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелен карцином при възрастни, на които е приложена предходна платина-базирана химиотерапия Повторение до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди. Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.
Atezolizumab – 840 mg интравенозно през 2 седмици или 1200 mg интравенозно през 3 седмици, или 1680 mg интравенозно през 4 седмици до загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност
Nivolumab като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия. Прилага се интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

24.7. Втора линия таргетна терапия

Erdafitinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином (УК) с чувствителни генетични промени на FGFR3, които преди това са получили поне една линия на терапия, съдържаща инхибитор на PD-1 или PD-L1, в условията на лечение на нерезектабилен или метастатичен карцином. Преди да започне да прилага Erdafitinib, лекарят трябва да има потвърждение за чувствителна(ни) промяна(ени) в ген FGFR3, оценена чрез медицинско изделие за in vitro диагностика (IVD) с CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Препоръчителната начална доза Erdafitinib е 8 mg перорално веднъж дневно. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.

24.8. Втора и трета линия системна терапия

Enfortumab vedotin като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, които преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина, и инхибитор на рецептора за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) или инхибитор на лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1)

25. КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТНА ЖЛЕЗА

25.1. 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.

25.2. Лечение на локално авансирал карцином – T3N1, T4N0

- Неоадювантна хормонотерапия.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 до 18 месеца в зависимост от риска.
- Адювантно лъчехормонолечение. Провежда се след радикална простатектомия при пациент в стадий pT3в или N1.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.

25.3. Лечение на хормоночувствителна метастатична болест

Назначава се андроген-потискаща терапия (ADT), включваща хирургична или фармакологична кастрация с LHRH- агонист +/-антиандрогени за максимална андрогенна блокада, т.е. към LHRH-агониста се добавя антиандроген (нестероиден или стероиден) от първа генерация за 3 до 6 месеца.

Максимална андрогенна блокада може да се има предвид при висцерални метастази: хирургична кастрация + нестероиден антиандроген (Bicalutamide или Flutamide); LHRH-агонист + нестероиден антиандроген (Bicalutamide или Flutamide).

Системна терапия от първа линия

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 – 5 mg P.O. дневно
ADT (LHRH-агонист ± андроген-рецепторен антагонист).

Apalutamide + ADT. Назначава се за лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT)
Apalutamide - 240 mg. P.O. дневно + ADT

Enzalutamide + ADT. Назначава се за лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT)
Enzalutamide – 160 mg. P.O. дневно + ADT

Химио-хормонално 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.

Darolutamide е показан за лечение на метастатичен хормоночувствителен карцином на простатата (mHSPC) в комбинация с Docetaxel и андроген-депривационна терапия (ADT). Препоръчителната доза е 600 mg Darolutamide (две таблетки по 300 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентно на обща дневна доза 1 200 mg.

Darolutamide е показан за лечение на метастатичен хормоночувствителен карцином на простатата (mHSPC) в комбинация с андроген-депривационна терапия.

25.4. Лечение на неметастатичен хормоночувствителен карцином

Enzalutamide е показан като монотерапия или в комбинация с андроген депривационна терапия за лечение на възрастни мъже с високорисков биохимично рецидивирал (biochemical recurrent, BCR) неметастазирал, хормон-чувствителен рак на простатата (nmHSPC), които не са подходящи за спасителна лъчетерапия.

25.5. 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 хормонална терапия / кастрационно резистентно заболяване/ :

- 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;

или

- рентгенографска прогресия: възникване на ≥2 нови костни лезии или увеличаване на мекотъканна лезия с използване на RECIST;

- симптоматичната прогресия насочва, но не може самостоятелно да дефинира кастрационна резистентно заболяване.

Лечението на кастрация-рефрактерен простатен карцином се провежда на фона на непрестанна андрогенна депривация с LHRH-агонист.

Неметастатичен кастрация-резистентен карцином (nmCRPC)

Активно наблюдение

Терапевтични опции

При нискорискови пациенти с PSA DT > 10 месеца - на фона на хирургична или фармакологична кастрация с LHRH-аналози Bicalutamide – 50 mg P.O. дневно.
Ciproterone – 300 mg I.M. (през 10 дни) или от 2-6 x 50 mg P.O. дневно.

Enzalutamide – 160 mg P.O. дневно (до прогресия)- при високорискови пациенти PSA DT < 10 месеца

Apalutamide - 240 mg P.O. дневно (до прогресия)- при високорискови пациенти PSA DT < 10 месеца

Darolutamide - 1200 mg P.O. дневно (до прогресия) - за лечение на възрастни мъже с неметастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC), които са с висок риск от развитие на метастатично заболяване.

Метастатичен кастрация-резистентен карцином (mCRPC)

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 пациенти неполучавали Abiraterone acetate за хормоночувствително метастатично заболяване

Talazoparib 1 x 0,5 mg P.O. дневно в комбинация с Enzalutamide 1 x 160 mg за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), при които химиотерапията не е клинично показана. Не е необходимо изследване за мутации на тумора при подбора на пациенти с mCRPC за лечение с Talazoparib. Пациентите трябва да бъдат лекувани до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) и BRCA 1/2 мутации (герминативни и/или соматични), при които химиотерапията не е клинично показана.

Niraparib/Abiraterone acetate с Prednisone или Prednisolone е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) и BRCA 1/2 мутации (герминативни и/или соматични), при които химиотерапията не е клинично показана.

При пациенти, получавали Abiraterone acetate за хормоночувствително метастично заболяване - химиотерапия с Docetaxel

Olaparib е показан в комбинация с Abiraterone и Prednisone или Prednisolone за лечение на възрастни пациенти с mCRPC, при които химиотерапия не е клинично показана

При противопоказания за химиотерапия.

Prednisolone – 20 mg P.O. дневно

Смяна на антиандрогена или лечение с:

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

Лечение на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата и BRCA1/2-мутации (герминативни и/или соматични), прогресирали след предходно лечение, включващо ново средство:

Olaparib е показан в комбинация с Abiraterone и Prednisone или Prednisolone за лечение на възрастни пациенти с mCRPC (метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата), при които химиотерапия не е клинично показана. Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на подлежащото заболяване или неприемлива токсичност. Не е необходимо геномно изследване преди употребата на Olaparib в комбинация с Abiraterone и Prednisone или Prednisoloneза лечение на пациенти с mCRPC. Препоръчителната доза Olaparib е 300 mg (две таблетки от 150 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 600 mg в комбинация с Abiraterone 1 000 mg перорално веднъж дневно. Abiraterone трябва да се прилага с Prednisone или Prednisolone 5 mg перорално два пъти дневно.

Първа линия химиотерапия

Docetaxel + Prednisolone
Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 21 дни (8-10 курса). (интермитентен Docetaxel с 4 курса и оценка през 3 месеца е нонинфериорити спрямо
непрекъснат Docetaxel).
Mitoxantrone + Prednisolone
Mitoxantrone – 12 mg/m2 I.V., ден 1 Prednisolone 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-21 Повторение през 21 дни.
Vinorelbine + Prednisolone

Vinorelbine – 30 mg/m2 I.V., ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg P.O. дневно, дни 1-15 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Etoposide (при дребноклетъчна компонента)
Cisplatin – 75 mg/m2 I.V., ден 1 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-3 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/m2 I.V. ден 1 Prednisolone – 2 x 5 mg дневно P.O. ден 1-21 Повторение през 21 дни.

Ендокринни терапевтични възможности: 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

Бифосфонати или Denosumab.

26. 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.

26.1. 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 Carboplatin 1 курс (AUC =7) или адювантна радиотерапия (20Gy). За предпочитане е провеждане на химиотерапия.

Лечение на семиномните тумори на тестисите в стадии IIA, IIB

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 (PEB x 3, срещу PE x 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 IIC, III

В стадий II C, ретроперитонеалните лимфни възли са с максимален транзверзален диаметър над 5 cm. В случаите с добра прогноза на заболяването, пациентите провеждат стандартна химиотерапия (3 курса PEB). При болни с противопоказания за лечение с Bleomycin - 4 курса PE. Ако след химиотерапията остатъчната туморна маса е 3 cm или по-малка и CT 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 III - със семином на тестис или семином (екстрагонаден), провеждат стандартните химиотерапевтични режими, както при пациентите с несеминомни тумори в рисков статус. 90% от пациентите с авансирали семиномни тумори се лекуват успешно с комбинирана химиотерапия, съдържаща Cisplatin.

26.1.1. Химиотерапия при стадий I

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

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

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.

26.1.2. Химиотерапия при стадий IIA, B и непроведено лъчелечение

BEP (3 курса)
Bleomycin – 30 mg TOT I.M., дни 2, 9 и 16 Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-5 Cisplatin – 20 mg/m2 I.V., дни 1-5 Повторение през 28 дни (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 EP (4 курса) (виж т. I,A.).

26.1.3. Химиотерапия при стадий IIC–IV BEP (4 курса).

EP (4 курса).

Etoposide + Cisplatin ± Bleomycin
Etoposide – 100 mg/m2 I.V., дни 1-5 Cisplatin – 50 mg/m2 I.V., дни 1-2 ± Bleomycin – 30 mg TOT I.M., дни 1, 8 и 15 (само за стадий IIC, III) Повторение през 28 дни.
TIP
Paclitaxel – 250 mg/m2 I.V. в 24-часова инфузия, ден 1 Ifosfamide – 1500 mg/m2 I.V., дни 2-5 Mesna – 500 mg/m2 I.V., в часове 0, 4 и 8 от началото на Ifosfamide Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 2-5 Повторение през 28 дни (при протекция от G-CSF).

26.1.4. 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 BEP (3 курса), ако хистологичното изследване показва наличие на злокачествен тумор.

26.1.5. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

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

26.2. 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 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).

26.2.1. Лечение на несеминомните тумори на тестисите в стадий I без съдова инвазия и с нормални следоперативни туморни маркери

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 лимфонодуларна 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 CT на коремни органи и гръден кош, могат да останат на активно наблюдение. Ако провеждането на активно наблюдение е невъзможно, се прилагат 2 курса PEB. 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 PEB - 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 PEB или 4 курса PE при противопоказания за прилагане на Bleomycin.

26.2.2. Лечение на несеминомните тумори на тестисите във IIA, II B стадии

Лечението на пациентите във IIA 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 IIB 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 PEB, или системна химиотерапия: PE – 4 курса или PEB – 3 цикъла, след което се обсъжда необходимостта от RPLND. При мултиплени лимфни метастази се провежда системна химиотерапия. При повишени туморни маркери се провежда химиотерапия, както при пациенти с добра прогноза на заболяването – 4 цикъла PE или 3 цикъла PEB с последваща RPLND, ако се установяват CT данни за остатъчна лимфаденопатия.

26.2.3. Химиотерапия при авансирало заболяване

Пациентите със стадии IIC 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 IIC могат да бъдат категоризирани с добра, средно добра и лоша прогноза в зависимост от нивото на туморните маркери. Провежда се стандартната химиотерапия (3 курса PEB или 4 курса PE), ако след химиотерапията има остатъчна туморна маса, се препоръчва RPLND. Ако туморните маркери след химиотерапията се нормализират и при CT не се установяват остатъчни формации, пациентите могат да останат на наблюдение.

Пациенти с добра прогноза (IIIA стадий несеминомни тумори)

Пациентите с добра прогноза на заболяването подлежат на стандартните химиотерапевтични режими – 3 цикъла PEB или 4 цикъла PE, 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 (IIIB 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 (PEB) или 4 курса PEI=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 й 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 BEP (виж т. I.B.) (2 курса).
- При стадий IIA, B
  - Препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия с режим BEP (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:

BEP (3 курса)

EP (3 курса) 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:

BEP (4 курса)

EP (4 курса)

PVB (4 курса)

26.2.4. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори

PEI

VeIP

TIP

26.2.5. Екстрагонадни тератокарциноми

Химиотерапевтичните режими са като при карцином на тестис.

27. КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

Химиотерапия се прилага при локално авансирала или метастатична болест.

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

28. САРКОМ НА KAPOSI

Лечението се извършва с липозомален доксорубицин.

29. 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.

29.1. 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

29.2. Комбинирана химиотерапия

29.2.1. Първа линия

Epirubicin + Ifosfamide
Epirubicin – 60 mg/m2 I.V., дни 1 и 2 Ifosfamide – 1800 mg/m2 I.V., дни 1-5 Mesna – 400 mg/m2 I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide
Повторение през 28 дни.
Vincristine + Cisplatin + Ifosfamide
Vincristine – 2 mg обща доза I.V., ден 1 Cisplatin – 20 mg/m2 I.V., дни 1-5 Ifosfamide – 1500 mg/m2 I.V., дни 1-5 Mesna – 400 mg/m2 I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на ifosfamide Повторение през 28 дни.
Gemcitabine + Docetaxel

Gemcitabine – 675 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Docetaxel – 75 mg/m2 I.V., ден 8 Повторение през 21 дни.

MAID
Doxorubicin 20 mg/m2 и.в. (5 до 20 минутна инфузия) ден 1 до 3 Dacarbazine 300 mg/m2 и.в. (1часова инфузия) ден 1 до 3 Ifosfamide 2500 mg/m2 дневно и.в. (3часова инфузия) ден 1до 3 Mesna 400 mg/m2 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).

29.2.2. Втора линия

Pazopanib – 800 mg P.O. дневно (не се прилага при липосаркоми).	
Eribulin mesylate – 1.4 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 (при липосарком с прогресия след антрациклин-съдържащи режими) Повторение през 21 дни.	
Cisplatin + Mitomycin C ± Cyclophosphamide	Cisplatin – 20 mg/m2 I.V., дни 1-3 Mitomycin C – 10 mg TOT I.V., ден 1, през 42 дни Cyclophosphamide – 500 mg/m2 I.V, ден 1 (в курсовете без Mitomycin C) Повторение през 21 дни.

30. 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 адамантином, 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.

30.1. Химиотерапия при сарком на Ewing

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

30.2. Химиотерапия при остеосарком

MAP	Cisplatin 60 mg/m2/ дн / 4 ч инфузия/ на ден 1 и 2 (ОД 120 mg/m 2), седмица 1 и 6 Doxorubicin 37.5 mg/m2 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/m2 и.в. за 2 h на ден 1 Epirubicin 90 mg/m2 и.в. за 15 min на ден 1 Ifosfamide 2000 mg/m2/ ден IV за 4 h на дни 2 до 4, заедно с Mesna 2000 mg/m2/ден и.в. за 4 h на дни 2 до 4 (тотална доза: 6000 mg/m2) Повтаря се през 3-4 седмици (6 курса, 3 курса пред и 3 курса следоперативно).
Ifosfamid + Etoposide	Ifosfamid 3000 мг/м2 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/м2 и.в. (1часова инфузия) ден 1 до 4 Повтаря се през 3-4 седмици (2 курса)
Gemcitabine + Docetaxel	Gemcitabine 675 мг/м2 и.в. (90мин. инфузия) ден 1 и 8 Docetaxel 75 до 100 мг/м2 и.в. (1часова инф.) ден 8 Повтаря се през 3 седмици.
Cyclophosphamide + Topotecan	Cyclophosphamide 250 mg/m2 и.в. за 30 min /дн на дни 1 до 5 Topotecan 0.75 mg/m2 и.в. за 30 min /дн на дни 1 до 5 Повтаря се през 3 седмици, за 12 – 14 цикъла

31. ГИГАНТОКЛЕТЪЧЕН ТУМОР НА КОСТТА

Denosumab е показан за лечение на възрастни и юноши със завършено скелетно развитие с гигантоклетъчен тумор на костта, който е неоперабилен или когато има вероятност хирургичната резекция да доведе до тежка заболеваемост.

Препоръчителната доза **Denosumab е 120 mg**, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрото, корема или мишницата веднъж на всеки 4 седмици, с допълнителни дози от 120 mg на ден 8-ми и 15-ти от лечението през първия месец от терапията.

Пациентите с гигантоклетъчен тумор на костта трябва да бъдат оценявани редовно, за да се определи дали продължават да имат полза от лечението.

При пациенти, чието заболяване се контролира от Denosumab, ефектът от прекъсване или спиране на лечението не е оценен, но ограничените данни при тези пациенти не показват наличие на ребаунд ефект след прекратяване на лечението.

Всички пациенти трябва да получават добавки с най-малко 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно, освен ако е налице хиперкалциемия.

32. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Гастроинтестиналните стормални 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.

Първа линия	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. Avapritinib – 300 mg P.O. дневно при PDGFRA D842V-мутация (300 mg P.O. дневно при съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A
Втора линия	Imatinib – 800 mg P.O. дневно (до прогресия). Sunitinib – 50 mg P.O. дневно, 28 дни и 14 дни почивка, или 37.5 mg P.O. дневно, без прекъсване (до прогресия). Avapritinib – 300 mg P.O. дневно при PDGFRA D842V-мутация (300 mg P.O. дневно при съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A
Трета линия	Regorafenib – 160 mg P.O. дневно (до прогресия). Ripretinib е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ), които преди това са лекувани с три или повече киназни инхибитори, включително Imatinib Avapritinib – 300 mg P.O. дневно при PDGFRA D842V-мутация (300 mg P.O. дневно при съпътстващо приложение с умерен инхибитор на CYP3A

33. МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

33.1. Адювантна терапия

Таргетна терапия при наличие на BRAF V600 мутация

- Dabrafenib – 2 x 150 mg P.O. дневно + Trametinib – 2 mg P.O. дневно е показан като адювантна терапия при възрастни пациенти с меланом Стадий III с BRAF V600 мутация, след радикална операция.

Имунотерапия

- Pembrolizumab 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици фиксирана доза като монотерапия за адювантно лечение на възрастни с меланом стадий IIB, IIC или III и при които е извършена радикална операция. При адювантно лечение на меланом, Pembrolizumab трябва да се прилага до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или за период до една година.
  Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

- Nivolumab като монотерапия е показан за адювантно лечение при възрастни пациенти с меланом, със засягане на лимфни възли или метастатично заболяване, при които е извършена радикална операция.

33.2. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

33.2.1. Таргетна терапия и имунотерапия

Първа линия терапия при BRAF V600-мутирали 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.

Encorafenib в комбинация с binimetinib за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом (ММ) с BRAF V600 мутация
Препоръчителната доза encorafenib е 450 mg (шест капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с binimetinib.

Имунотерапия

- Nivolumab – 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни, до прогресия.

- Nivolumab+ Ipilimumab – индукция
  Nivolumab – 1 mg/kg I.V., ден 1
  Ipilimumab – 3 mg/kg I.V., ден 1
  Повторение през 21 дни /4 курса /

Поддържаща терапия
Nivolumab - 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни - до прогресия или неприемлива токсичност.

Pembrolizumab – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни, до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Nivolumab relatlimab - 480 mg nivolumab и 160 mg relatlimab I.V. през 28 дни за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на/над 12 години с туморна PD-L1 експресия < 1%.

<u>Първа линия терапия с имунни чекпоинт-инхибитори при BRAF WT тумори</u>
Монотерапия

- Pembrolizumab – 200 mg IV на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни, до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.
  Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.
- Nivolumab – 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни, до прогресия.
- Ipilimumab – 3 mg/kg I.V - 4 курса през 21 дни; цялото лечение трябва да се приложи до 16-та седмица след първата доза.
- Nivolumab relatlimab - 480 mg nivolumab и 160 mg relatlimab I.V. през 28 дни за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при

възрастни и юноши на/над 12 години с туморна PD-L1 експресия < 1%.

Комбинирана терапия

- Nivolumab+ Ipilimumab

Индукционно лечение - 4 курса

Nivolumab – 1 mg/kg I.V., ден 1
Ipilimumab – 3 mg/kg I.V., ден 1
Повторение през 21 дни.

Поддържащо лечение

Nivolumab - 240 mg I.V., през 14 дни или 480 mg I.V., през 28 дни - до прогресия

Втора линия таргетна терапия и имунотерапия

След прогресия на BRAF-инхибитор или на комбинация от BRAF + MEK-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор или CTLA-4 инхибитор или комбинация от двете в дози, както в режимите от първа линия

След прогресия на CTLA-инхибитор се превключва към PD-1-инхибитор и обратното в дози, както в **режимите от първа линия**

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

Първа линия при неоперабилен или метастатичен увеален меланом

Tebentafusp е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен увеален меланом, положителен за човешки левкоцитен антиген (HLA)-A*02:01

33.2.2. Химиотерапия

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

Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin – AUC 4 I.V., ден 1 Paclitaxel - 175 mg/m2 I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.
CVD	Dacarbazine – 800 mg/m2 I.V., ден 1 Cisplatin – 25 mg/m2 I.V., дни 2, 3 и 4 Vinblastine – 1 mg/m2 I.V., дни 2, 3 и 4 Повторение през 21 дни.
Cisplatin + Gemcitabin	Cisplatin – 40 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Gemcitabin – 1000 mg/m2 I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.

34. КАРЦИНОМ НА КОЖА

34.1. 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.
- Cemiplimab - 350mg I.V. през 21 дни. Прилага се при локално авансирал или метастатичен плоскоклетъчен кожен карцином, неподходящ за радикална хирургия или лъчелечение.
- Cemiplimab като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен базалноклетъчен карцином (laBCC или mBCC), които са прогресирали или са с непоносимост към инхибитор на сигналния път Hedgehog (hedgehog pathway inhibitor, HHI).

Меркелов тумор (МТ)

Тумор от клетките на Merkel 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.

Имунотерапия

Avelumab – 800 mg I.V., през 14 дни. Прилага се при метастатичен Merkel-клетъчен карцином до прогресия или неприемлива токсичност.

34.2. Химиотерапия

Класическото цитостатично лечение има много ограничен ефект и се прилага при стриктен подбор и селектирани болни при липса на възприети правила на терапевтично поведение.

34.3. Превенция на немеланомни кожни тумори при имуносупресирани пациенти

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

35. 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)

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

36. ИНДИКАЦИИ, БАЗИРАНИ НА БИОМАРКЕРИ, А НЕ НА ЛОКАЛИЗАЦИИ СПРЯМО ВЪЗПРИЕТИТЕ СТАНДАРТНИ ПРАВИЛА

СОЛИДНИ ТУМОРИ, ЕКСПРЕСИРАЩИ ФУЗИЯ В ГЕН

НАmНЕВРОТРОФИНРЕЦЕПТОРНИ ТИРОЗИНКИНАЗИ (NTRK)

Entrectinib - 600 mg p.o. веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Положителният статус за NTRK фузия трябва да бъде установен преди започване на терапия. Показан е за лечение на пациенти, които

• имат локално авансирало или метастазирало заболяване, или при които е възможно хирургичното лечение да доведе до тежка морбидност, и

• не са получавали предшестващ NTRK инхибитор;

• нямат други задоволителни възможности за лечение.

Имунотерапия

При прогресия на първа линия химиотерапия и при наличие на висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)

Pembrolizumab като монотерапия - 200 mg I.V. на всеки 3 седмици или 400 mg I.V. на всеки 6 седмици при неоперабилен или метастатичен карцином на тънките черва с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR), когато заболяването е прогресирало по време или след поне една предходна терапия.

Лечението с Pembrolizumab продължава до прогресия или неприемлива токсичност. При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Препоръчителната доза Pembrolizumab инжекционен разтвор за подкожна инжекция при възрастни е: или 395 mg на всеки 3 седмици, приложен като подкожна инжекция в рамките на 1 минута или 790 mg на всеки 6 седмици приложен като подкожна инжекция в рамките на 2 минути. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за интравенозно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за подкожно приложение при следващата планирана доза. Пациенти, получаващи Pembrolizumab за подкожно приложение, могат да преминат към Pembrolizumab за интравенозно приложение при следващата планирана доза.

Repotrectinib* като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години с авансирали солидни тумори, експресиращи NTRK генна фузия, и:

- които са получавали предшестващ NTRK инхибитор или
- не са получавали предшестващ NTRK инхибитор и възможностите за лечение, които не са насочени към NTRK, предоставят ограничена клиничнаполза или са изчерпани.

37. 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 Denozumab изследване на серумно ниво на креатинин не се налага.

37.1. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

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

37.2. 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.

37.3.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.

37.4.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.

37.5.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).

37.6. Радионуклидна терапия

Използва се Самарий-153*, Стронций-90, Лутеций-177 PSMA*, Йод-131

38. ПРАВИЛА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ГРАНУЛОЦИТЕН КОЛОНИСТИМУЛИРАЩ ФАКТОР

38.1. 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: ≥ 20%, 10-20%, < 10%
- дозовоплътни и дозовоинтензивни ХТР

(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 ≥ 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.

38.2. Терапевтично приложение на G-CSF

Целта му е да редуцира честотата на инфекциозносвързани усложнения при ФН.
Препоръки за приложение на G-CSF: (1) продължава се при пациенти със започнато профилактично приложение на Filgrastim или Lenograstim; (2) при пациенти, получавали Pegfilgrastim, се продължава с Filgrastim; (3) при пациенти, не получавали профилактично G-CSF: (а) обсъждане на приложение при рискови фактори за инфекциозни усложнения или лош клиничен изход: сепсис, възраст > 65 години, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) ≤ 0.1 G/l, очаквана продължителност на неутропения >10 дни, пневмония, инвазивна фунгиална инфекция, други клинично документирани инфекции, начало на фебрилитет в болница; (б) не се прилага при останалите пациенти.

38.3. 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.

39. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ

39.1.Основни понятия и дефиниции

Фебрилна неутропения (ФН): повишена аксиларна температура над 38.0° C в продължение > 1 час, абсолютен неутрофилен брой (АНБ) < 0.5 G/l или < 1.0 G/l с тенденция за намаляване под 0.5 G/l в следващите 48часа.

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.

39.2.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/перириктална 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.

39.3.Начално емпирично антибиотично лечение (АБЛ)

Фактори за избор: (1) оценка на инфекциозния риск; (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 инхиби тор 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.

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

Или MASCC Risk Index < 21

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

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

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

Или MASCC Risk Index ≥ 21

(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).

39.5.Допълнителни начални изследвания и терапия

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

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

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

Коремна болка: (i) изследвания: абдоминална CT или ехография, серумна AP, аминотрансаминази, билирубин, амилаза, липаза; (ii) лечение: metronidazole (при суспектен C. difficile).

Перириктална болка: (i) перириктално 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 посявка, хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: vancomycin (начално или при липса на отговор след 48 часа); (б) при тунелна инфекция:

(i) изследвания: хемокултура от всеки изход; (ii) лечение: преместване на катетъра, vancomycin.

Белодробни инфилтрати: (i) изследвания: хемокултура и посявка на храчка, назална посявка, тест за Legionella, серумен галактоманан или бета-глюкан тест (при висок риск за аспергилоза), обсъждане за бронхоалвеоларен лаваж, CT 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 посявка от аспират или биопсия; (ii) лечение: обсъждане за vancomycin.

Рани: (i) изследвания: посявка; (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, CT 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.

39.6.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 подобрение; (в) хемодинамична нестабилност; (г) персистиращи положителни хемокултури.

39.7. 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 документирани инфекции: (а) началното АБЛ продължава до достигане на АНБ ≥ 0.5 G/l и продължаващо покачване; (б) АБЛ се индивидуализира на базата на: неутрофилно възстановяване, бързина на нормализиране на температурата, специфично място на инфекция, патоген, коморбидност; (в) времетраене на АБЛ при документирани инфекции: (i) на кожа/меки тъкани – 7-14 дни;

(ii) неусложнена бактериемия: с Gram (–) патогени – 10-14 дни, с Gram (+) патогени.

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

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

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.

39.8.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 актив ност 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.

39.9.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, ле- сен 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 amoxilillin/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 съмплайънс; (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).

39.10. Антибактериална профилактика при неутропения

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

40. 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 железен 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 железен 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 подобрение на симптомите на анемия. При достигане на нормални стойности на Hb дозата се намалява чрез титриране.

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

41. 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 разствори, 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- Fluorouracil и мелфалан.

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

Лечение на подозирана кандидоза. антимикотично лечение с разтвор на Amphotericin B 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, редукция 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 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 кръвообръщение. Невромедиаторите на ХРТЗ, които играят роля в повръщането са: ацетилхолин, допамин, хистамин, GABA, серотонин, субстанция Р, 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-НТ3 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/m2	Altretamine	Abraxane	Aflibercept
Cisplatin	Amifostine >300 mg/m2	Amifostine <300 mg/m2	Alectinib
Cyclophosphamide	> 1500 mg/m2 Azacytidine	Cabazitaxel	Asparaginase
Cyclophosphamide/Doxorubicin	Bortezomib	Capecitabine	Bevacizumab
Cyclophosphamide/Epirubicin	Carboplatin	Cetuximab	Bleomycin
Cytarabine >/=2 g/m2	Carmustine <250 mg/m2	Cytarabine 100-200 mg/m2	Busulfan

Dacarbazine	Cyclophosphamide <1500 mg/m2	Docetaxel	Cabozantinib
Dactinomycin	Cyclophosphamide p.o.	Doxorubicin<20 mg/m2	Ceritinib
Lomustine	Cytarabine	Liposomal Doxorubicin	Chlorambucil
Mechlorethamine	Daunorubicine	Eribulin mesylate	Cladribine
Procarbazine	Dextrazoxane	Etoposide i.v.	Cobimetinib
Streptozocin	Doxorubicin >20 mg/m2	Fludarabine	Crizotinib
	Epirubicin	Fluorouracil	Dabrafenib
	Etoposide p.o.	Gemcitabine	Dasatinib
	Idarubicin	Lapatinib	Erlotinib
	Ifosfamide	Methotrexate <250 mg/m2	Everolimus
	Imatinib	Mitomycin	Gefitinib
	Irinotecan	Mitoxantrone <12 mg/m2	Fludarabine
	Melphalan	Paclitaxel	Hydroxyurea
	Methotrexate >250 mg/m2	Panitumumab	Interferon
	Mitoxantrone >12 mg/m2	Rituximab	Ipilimumab
	Oxaliplatin	Temsirolimus	Melphalan
	Pemetrexed	Teniposide	Mercaptopurine
	Temozolomide	Thiotepa	Mesna
		Topotecan	Methotrexate <50 mg/m2
		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:

Дозиране – 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 Палоносетрон

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-НТ3 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 рефлекси.

5НТ-3 антагонисти

цитостатична терапия, постоперативно и лъчевоиндуцирано гадене и повръщане

Селективни 5-НТ3 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 трансаминази, 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. Внимоние! 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 разреди 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 Docetaxel; 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 tabl.

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 ефек 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.

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

Диария

Представлява 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 нежеланит е 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, Capecitabine, топоизомеразни инхибитори, таксани, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Imatinib, Everolimus 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 секрецията 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 – Docetaxel	Предизвиква исхемия на дебелото черво чрез: -директен ефект върху епителa (некроза) -антиангиогенен ефект	Около 25% от болните, слабо изразена
Erlotinib Gefitinib	Неясен механизъм, може би играе рола 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-FU.

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). Octreotide 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.

42. СВЪРЗАНА С ХИМИОТЕРАПИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТ

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 оказа 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 надежнос- тта 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 й установяване и лечение са свързани с превенцията на ЛК ремоделиране, както и прогресията й 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 – MAPCE или или пикова систолна скорост (s') от TDI

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

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 прогнистичен характер, но количествената оценка на десните кухини и функция се проследява при въвличане 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 повторяемост на резултатите при мониторираната с 3DE ЛК ФИ%.

Осъществява се от експерти и добре тренирани в триизмерната ехокардиография специалисти –кардиолози, лимитиращо обстоятелство е изискването за добро качество на 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.

Конрастната ехокардиография не се препоръчва при 3DE за проследяване на пациентите след хемотерапия.

Стрес ехокардиография.

Стрес ехокардиографията се препоръчва при пациенти с потенциална или вериятна коронарна болест, когато конвеционалната ехокардиография е недостатъчно или неинтерпретеруема 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 отношените 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 последяване на пациентите с карцином по отношение на показателите за миокардна деформация се препоръчва осъществянето 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 пациетът 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 степенна 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 викока репродуктивност, на поради наличието на допълнителна радиацинна натовареност на пациентите е лимитирана в онкологията, предимно за оценка на перикардна болест, въвличане 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.

43. 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, Metothrexatee, 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/m2 ден 1, 2 и 500 mg/m2 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).

44. КОНТРОЛ НА ОНКОЛОГИЧНА БОЛКА ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ И МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ

44.1. 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.

44.2. 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.

44.3.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, пребледняване 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.

44.4.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.

44.5.Етиологична класификация

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

44.6. 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 изпитваното 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 й 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 сиуцидни 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

44.7.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.

44.8.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 й.

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) селективнен 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 агранулоци- тоза, 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**	**Относителна ефективност спрямо morphine**	**Продължение на ефект (часове)**	**Максимална дневна доза**	**Стартова доза без предварителна подготовка**
Dihydrocodeine	Модифицирано освобож-даване 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; модифицирано освобождаване 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 са НСПВС и/или paracetamol.

Силните опиоидни аналгетици (Табл. 4) са в основата на лекарственото лечение на

интензивна онкологична болка. Най-чес- то използвани в Европа са morphine, methadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, alfentanil, buprenophine, 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[c]	Без горна граница[в]	12 mcg/h[d]
Buprenophine	Орален	75	4 mg	0.4 mg
Buprenophine	I.V	100	3 mg	0.3-0.6 mg
Buprenophine трансдермален	ТДС	+4[c]	140 mcg/h	17.5-35 mcg/h
Methadone	Орален	4-8-12[e]	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.
[в] 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 коверсия = 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 еквианалгетичната 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 еквианалгетична 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 еквианалгетична 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 buprenophine 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 прийом, 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.

44.9.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.

44.10. 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 й 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 свръхдозиране на опиоиден аналгетик.

44.11. 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.

44.12. 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.

44.13. 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
Fiuoxetine	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, сопузитории	Невролептик	+	25-200

44.14. 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 propofol. Налага се титриране на дозата. Задължителна е непрекъсната оценка на изпитваното от болния страдание по време на процеса на седиране.

45. 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), Националния раков институт на САЩ (NCI) и Националния 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 осъ временяване от януари 2009 г.

Условия за образна диагностика при оценка на лечебен ефект

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

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

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

Ако при първоначално верифициране на дадена туморна локализация е доказана диагностична стойност на КТ, осъществена като част от PET/CT, по-нататък за измервания по RECIST може да се използва самостоятелна КТ.

Методът на ЯМР притежава отличен контраст, пространствена и времева резолюция, обаче съдържа много показатели, които значително повлияват върху качеството на изображението, видимостта на лезията и измерването й. Не се препоръчва ЯМР при тумори на гръден кош.

Изходно измерване на тумори

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

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

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 опредлението 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 ≥ 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.

Определение за прогресираща болест

При наличие на изходни прицелни лезии прогресираща болест (PD) се приема тогава, когато е налице увеличение на SLD ≥ 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, кагато:

(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.

46. 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.

ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗЧЕРПАТЕЛНО ГЕНОМНО ПРОФИЛИРАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

1. Извършване на преданалитична обработка на биологичен материал (туморна тъкан), с изолиране на ДНК и провеждане на следващо поколение геномно секвениране с хибридно улавяне, с възможност за едновременно откриване на четирите типа клинично значими геномни алтерации, и в допълнение на микросателитна нестабилност (MSI) и туморен мутационен товар (TMB):

1.1. базови заместявания (мутации), напр. BRAF, BRCA1, BRCA2, KRAS, NRAS, EGFR T790M, EGFR екзон 21 (L858R) мутации;

1.2. вмъквания и делеции, напр. EGFR екзон 19 делеции, EGFR екзон 20 инсерции;

1.3. промени в броя на копията, напр. HER2 амплификация;

1.4. генни пренареждания, напр. ALK, ROS1, NTRK пренареждания;

1.5. статус на микросателитна нестабилност (MSI);

1.6. оценка на туморен мутационен товар (TMB).

2. Извършване на преданалитична обработка на биологичен материал (периферна кръв), с изолиране на циркулираща туморна ДНК, при пациенти с липсваща/недостатъчна туморна тъкан или при невъзможност за провеждане на биопсия. Провеждане на следващо поколение геномно секвениране с хибридно улавяне, с възможност за едновременно откриване на четирите типа клинично значими геномни алтерации, и в допълнение на микросателитна нестабилност (MSI):

2.1. базови замествания (мутации), напр. BRAF, BRCA1, BRCA2, KRAS, NRAS, EGFR T790M, EGFR екзон 21 (L858R) мутации;

2.2. вмъквания и делеции, напр. EGFR екзон 19 делеции, EGFR екзон 20 инсерции;

2.3. промени в броя на копията, напр. HER2 амплификация;

2.4. генни пренареждания, напр. напр. ALK, ROS1 пренареждания;

2.5. статус на микросателитна нестабилност (MSI).

3. Документиране и предоставяне на резултатите от проведеното изследване на пациента/медицинския специалист в подкрепа на вземането на решения за лечение – предоставяне на информация за геномния профил на пациент, както и за свързаните таргетни терапии и имунотерапии.

Провеждането на изчерпателното геномно профилиране е важна стъпка напред, тъй като дава достъп до информация за геномния профил на пациента на доставчиците на здравни грижи в един доклад, позволява избягването на дублиращи биопсии и улеснява бързия достъп до иновативни медицински технологии.

Пациентите получат по-бърз и навременен достъп до иновативни технологии, които осигуряват по-ефективна диагностика и лечение на животозастрашаващи или необратимо инвалидизиращи заболявания, за които няма одобрено лечение, или които предлагат значителни предимства пред съществуващите одобрени алтернативи.

47. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

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

Локализация – изследвания	Период на контролни визити
Карцином на глава и шия	
Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
Рентгенограма на синуси/гръден кош	2 месеца
CT на синуси, гръден 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 гръден кош	6 месеца
Сонография на коремни органи	6 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
CT на гръден 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 CA 15-3	6 месеца
Кръвна картина	6 месеца
ASAT, ALAT	6 месеца
Сер. урея, креатинин	6 месеца
Сер. общ протеин	6 месеца
Консулт гинеколог	6 месеца

Карцином на бял дроб	
Анамнеза и физикално изследване	2 месеца
Рентгенограма на гръден кош	При симптоматика
Сонография на коремни органи	2 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
CT на гръден 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
CT на гръден кош, абдомен	12 месеца за първите 5 години
Костна сцинтиграфия	При необходимост
MRT	При необходимост
Карцином на стомах	
Анамнеза и физикално изследване	4 месеца
Рентгенограма на гръден кош	4 месеца
Сонография на коремни органи	4 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
CT 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
CT 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 CA 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 CA 19-9	4 месеца
Кръвна картина	4 месеца
ASAT, ALAT	4 месеца
Сер. урея, креатинин	4 месеца
Сер. общ протеин	4 месеца
Карцином на яйчник	

Анамнеза и физикално изследване	1 година
Рентгенограма на гръден кош	1 година
Сонография на коремни органи	3 месеца
CT на гръден кош, абдомен, таз	6 месеца
Костна сцинтиграфия	При необходимост
MRT	При необходимост
Туморен маркер CA 125	3 месеца
Кръвна картина	3 месеца
ASAT, ALAT	3 месеца
Сер. урея, креатинин	3 месеца
Сер. общ протеин	6 месеца
Карцином на маточна шийка и ендометриум	
Анамнеза и физикално изследване	1 година
Рентгенограма на гръден кош	1 година
Сонография на коремни органи	3 месеца
PET/CT	12 месеца за първите 5 години
CT 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
CT 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

CT 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: SPECT/CT; PET/CT; CT – компютър-томография; MRT – магнитнорезонансна томография; LDH – лактат-дехидрогеназа; ASAT – аспартат-аминотрансфераза; ALAT – аланин-аминотрансфераза; CAE – карциноембрионален антиген; PSA – простатоспецифичен антиген; AFP – алфа-фетопротеин; hCG – човешки хорион-гонадотропин.