

## **II.C. При стадий IIА, В**

Препоръчва се ретроперитонеална лимфна дисекция, последвана от адювантна химиотерапия – ВЕР (2 цикъла).

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

Провежда се химиотерапия според прогнозата на болестта.

1. При добра прогноза:

(i) ВЕР (3 цикъла) (виж т. IB).

(ii) ЕР (3 цикъла) (виж т. IB).

(iii) РVВ (3 цикъла)

*Cisplatin* – 20 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Vinblastine* – 6 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 2

*Bleomycin* – 30 mg обща доза I.M., дни 2, 9 и 16

*Повторение през 4 седмици.*

2. При средна или лоша прогноза:

(i) ВЕР (4 цикъла) (виж т. IB).

(ii) ЕР (4 цикъла) (виж т. IB).

(iii) РVВ (4 цикъла) (виж т. 4А).

## **II.E. Спасителна химиотерапия при резистентни тумори**

1. PEI (виж т. IE).

2. VeiP (виж т. IE).

3. TIP (виж т. IE).

## **III. Екстрагонадни тератокарциноми**

Химиотерапевтичните режими са като при карцином на тестис.

## **КАРЦИНОМ НА ПЕНИС**

Химиотерапия се прилага при локалноавансирала или метастатична болест.

1. *Cisplatin* + *Paclitaxel* + *Fluorouracil*

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> (*Docetaxel* – 75 mg/m<sup>2</sup>) I.V., ден 1

*Fluorouracil* – 750 mg/m<sup>2</sup> I.V. 96-часова венозна инфузия

*Повторение през 3 седмици.*

2. *Cyclophosphamide* + *Bleomycin*

*Cyclophosphamide* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Bleomycin* – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично

*Повторение през 4 седмици.*

3. *Cisplatin* + *Metothrexate* + *Bleomycin*

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Metothrexate* – 25 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 8

*Bleomycin* – 10 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 8

*Повторение през 4 седмици.*

4. *Cyclophosphamide* + *Cisplatin* + *Vincristine*

*Cyclophosphamide* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Cisplatin* – 25 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2-4

*Vincristine* – 1 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 7

Повторение през 4 седмици.

## САРКОМ НА КАПОСИ

### 1. CYVADIC

*Cyclophosphamide* – 500 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Vincristine* – 1.4 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Epirubicin* – 70 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Dacarbazine* – 400 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-3

Повторение през 3 седмици.

2. *Paclitaxel* – 135 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици) или 100 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 2 седмици).

3. *Interferon-alpha* – 3 mUI S.C. дневно, комбиниран с лъчелечение (10 дни).

4. *Interferon-alpha* – 3 x 3 mUI S.C. седмично (12 месеца).

## САРКОМИ НА МЕКИ ТЪКАНИ

Системна терапия се прилага при нерезектабилна или метастатична болест.

### I. Монохимиотерапия

1. *Epirubicin* – 80-120 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици).

2. Монотерапия с *doxorubicin* – 75 mg/m<sup>2</sup> (*epirubicin* – 90 mg/m<sup>2</sup>) I.V. 72-часова инфузия (повторение през 3 седмици).

2. *Paclitaxel* – 135-175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици).

### II. Комбинирана химиотерапия

#### II.A. I линия

##### 1. *Epirubicin* + *Ifosfamide*

*Epirubicin* – 60 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 2

*Ifosfamide* – 1800 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Mesna* – 400 mg/m<sup>2</sup> I.V., в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*

Повторение през 4 седмици.

##### 2. *Vincristine* + *Cisplatin* + *Ifosfamide*

*Vincristine* – 2 mg обща доза I.V., ден 1

*Cisplatin* – 20 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Ifosfamide* – 1500 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Mesna* – 400 mg/m<sup>2</sup> I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*

Повторение през 4 седмици.

##### 3. *Gemcitabine* + *Docetaxel*

*Gemcitabine* – 675-900 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 8

*Docetaxel* – 75-100 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 8

Повторение през 3 седмици.

##### 4. CYVADIC

*Cyclophosphamide* – 500 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Vincristine* – 1.4 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Epirubicin* – 70 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Dacarbazine* – 400 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-3

Повторение през 3 седмици.

5. Режимите могат да се прилагат в неoadювантентен аспект при потенциално резектабилни тумори (стадий II, III).

### II.B. II линия

1. *Pazopanib* – 800 mg P.O. дневно (не се прилага при липоматозни саркоми).
2. *Trabectedin* – 1.5 mg/m<sup>2</sup> I.V. 24-часова инфузия, ден 1 (повторение през 3 седмици) (прилага се при липосарком и лейомиосарком при прогресия след антрациклин-*ifosfamide*-съдържащи режими).
3. *Cisplatin* + *Actinomycin D*  
*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1  
*Actinomycin D* – 0.5 mg I.V., дни 1 и 2  
Повторение през 3 седмици.

## ОСТЕОСАРКОМИ

Лекарствено лечение се извършва само в центрове със съответни възможности.

### Химиотерапия при сарком на *Ewing*

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

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ СТРОМАЛНИ ТУМОРИ

Това са редки мезенхимни тумори, произхождащи главно от храносмилателен тракт. Диагнозата се поставя имунохистохимично въз основа на експресия на специфични рецептори и се определят степени на риск (нисък, среден и висок).

### I. Адювантна терапия

Прилага се при оперирани болни (R0- и R1-резекция) с висок риск: (i) туморен диаметър > 10 cm, (ii) брой на митози > 10/50 HPF, (iii) туморен диаметър > 5 cm плюс брой на митози > 5/50 HPF, (iv) спонтанна или хирургична руптура). Назначава се и след R2-резекция.

*Imatinib* – 400 mg P.O. дневно, 3 години.

### II. I линия

Препоръчителен е молекулярно-патологичен анализ за c-KIT-мутации (екзон 9- и екзон 11-мутация) и PDGFRA D842V-мутация.

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

### III. II линия

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

### IV. III линия

*Regorafenib* – 160 mg P.O. дневно, ден 1-21 (повторение през 28 дни).

## МАЛИГНЕН КОЖЕН МЕЛАНОМ

### I. Адювантна имунотерапия

Провежда се при пациенти с висок риск за поява на рецидиви: стадий IIb/N1 (дебелина > 2.01 mm и с улцерация на първичната лезия  $\geq$  1 mm). Терапевтична ефективност е установена при *Interferon-alpha* и BCG ваксина.

*Interferon-alpha* – 3 x 3 mUI S.C. седмично (12 месеца).

### II. Адювантна химиотерапия

1. *Dacarbazine* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5 (повторение през 3 седмици).
2. *Carboplatin* + *Paclitaxel* □  
*Carboplatin* – AUC4 I.V., ден 1  
*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1  
Повторение през 3 седмици (до 6 цикъла).

### III. Химиотерапия при метастази в регионални лимфни възли

1. *Carboplatin* + *Paclitaxel* □  
*Carboplatin* – AUC4 I.V., ден 1  
*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1  
Повторение през 3 седмици.
2. *Carmustine (Lomustine)* + *Dacarbazine*  
*Carmustine (Lomustine)* – 100 mg/m<sup>2</sup> I.V. (P.O.), ден 1  
*Dacarbazine* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5  
Повторение през 45 дни.
3. *Vincristine* + *Dacarbazine*  
*Vincristine* – 1 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 7  
*Dacarbazine* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2-6  
Повторение през 3 седмици.
4. Монотерапия с *dacarbazine* – 1000 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици).

### III. Системна терапия при рецидивирала и метастатична болест

### III.A. Таргетна терапия

Назначават се след документирани BRAF V600E-мутации.

1. *Vemurafenib* – 2 x 960 mg P.O. дневно, до прогресия.
2. *Dabrafenib* – 2 x 150 mg P.O. дневно.
3. *Dabrafenib + trametinib*  
*Dabrafenib* – 2 x 150 mg P.O. дневно  
*Trametinib* – 2 mg P.O. дневно.

### III.B. Химиотерапия

1. *Carboplatin + Paclitaxel*□  
*Carboplatin* – AUC4 I.V., ден 1  
*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1  
Повторение през 3 седмици.
2. *Carbustine (Lomustine) + Dacarbazine*  
*Carbustine (Lomustine)* – 100 mg/m<sup>2</sup> I.V. (P.O.), ден 1  
*Dacarbazine* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5  
Повторение през 45 дни.
3. *Lomustine + Dacarbazine + Cisplatin ± Tamoxifen*  
*Lomustine* – 100 mg/m<sup>2</sup> P.O., ден 1  
*Dacarbazine* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2, 3 и 4  
*Cisplatin* – 25 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2, 3 и 4  
± *Tamoxifen*  
Повторение през 45 дни.
4. *Lomustine + Vincristine + Actinomycin D*  
*Lomustine* – 100 mg/m<sup>2</sup> P.O., ден 1  
*Vincristine* – 15 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 7  
*Actinomycin D* – 1 mg/m<sup>2</sup> I.V., 2 пъти седмично  
Повторение през 30 дни.
5. CVD  
*Dacarbazine* – 800 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1  
*Cisplatin* – 25 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2, 3 и 4  
*Vinblastine* – 1 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2, 3 и 4  
Повторение през 3 седмици.
6. *Cisplatin + Gemcitabine*  
*Cisplatin* – 40 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1, 8  
*Gemcitabine* – 1000 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1, 8  
Повторение през 3 седмици.

### III.B. Имунотерапия

1. Препоръчва се употреба на високи дози *Interferon-alpha* самостоятелно или в комбинация с цитостатици.
2. *Ipilimumab* – 10 mg/kg I.V. (повторение през 3 седмици, 4 пъти); от 24-та седмица – веднъж на 12 седмици до 156-а седмица.
3. *Ipilimumab + Dacarbazine*  
*Ipilimumab* – 10 mg/kg I.V. (повторение през 3 седмици, 4 пъти); от 24-та седмица – веднъж на 12 седмици до 156-а седмица  
*Dacarbazine* – 850 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1 (повторение през 3 седмици, 8 пъти).

## КАРЦИНОМ НА КОЖА

### I. Таргетна терапия

Прилага се при локално авансирал базоцелуларен кожен карцином, неподходящ за хирургия или лъчелечение, или при симптоматична метастатична болест.

*Vismodegib* – 150 mg P.O. дневно.

## II. Химиотерапия

Прилага се при локалноавансирал или метастазирал спиноцелуларен карцином, включително карцином на вулва, горна и долна устна.

### 1. *Cyclophosphamide* + *Bleomycin*

*Cyclophosphamid* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Bleomycin* – 30 mg обща доза I.M., 2 пъти седмично

Повторение през 4 седмици.

### 2. *Cyclophosphamide* + *Cisplatin*

*Cyclophosphamide* – 250 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

*Cisplatin* – 25 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 2-4

Повторение през 3 седмици.

### 3. *Cisplatin* + *Fluorouracil*

*Cisplatin* – 100 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Fluorouracil* – 1000 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-5

Повторение през 4 седмици.

### 4. *Paclitaxel* + *Cisplatin*

*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

## 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 метастатични невроендокринни тумори с неизвестна първична локализация се прилага лечение като при гастроентеропанкреасни невроендокринни тумори.

### 1. *Cisplatin* + *Etoposide*

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Etoposide* – 200 mg обща доза I.V., дни 1-3

Повторение през 4 седмици.

### 2. *Cisplatin* + *Epirubicin* + *Fluorouracil*

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Epirubicin* – 50 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Fluorouracil* – 500 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1-3

Повторение през 3 седмици.

### 3. *Cisplatin* + *Gemcitabine*

*Cisplatin* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Gemcitabine* – 1000 mg/m<sup>2</sup> I.V., дни 1 и 8

Повторение през 3 седмици.

### 4. *Paclitaxel* + *Carboplatin*

*Paclitaxel* – 200 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Carboplatin* – AUC6 I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

### 5. *Paclitaxel* + *Fluorouracil* + *Cisplatin*

*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Fluorouracil* – 500 mg/m<sup>2</sup> I.V. продължителна инфузия, ден 1

*Cisplatin* – 100 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 2

Повторение през 3 седмици.

6. *Carboplatin + Docetaxel*

*Carboplatin* – AUC5 I.V., ден 1

*Docetaxel* – 75 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

7. *Irinotecan + Oxaliplatin*

*Irinotecan* – 160 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

*Oxaliplatin* – 80 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

8. *CapOx*

*Capecitabine* – 2000 mg/m<sup>2</sup> P.O., дни 1-14

*Oxaliplatin* – 80 mg/m<sup>2</sup> I.V., ден 1

Повторение през 3 седмици.

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧНА КОСТНА БОЛЕСТ И ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА

Най-често в скелета 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 агенти.

### I. Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

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

2. *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия.

3. *Pamidronate* – 90 mg I.V. 2-часова инфузия.

4. *Clodronate* – 1500 mg I.V. 4-часова инфузия.

### II. Лечение на костни метастази

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

#### II.A. Костни метастази от карцином на гърда

1. *Denosumab* – 120 mg S.C., през 4 седмици.

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

3. *Ibandronate* – 6 mg I.V. 15-минутна инфузия (при креатининов клирънс  $\geq$  50 ml/min) или 50 mg P.O. дневно.

4. *Pamidronate* – 60-90 mg I.V. 2-часова инфузия.

#### II.B. Костни метастази от карцином на простата

1. *Denosumab* – 120 mg S.C.

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

#### II.C. Костни метастази от други солидни тумори

1. *Denosumab* – 120 mg S.C. през 4 седмици.

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

3. *Pamidronate* – 60-90 mg I.V. 2-часова инфузия.

При пациенти, провеждащи ендокринна терапия за карцином на гърда или андроген-подтискаща терапия за карцином на простата, е налице риск от загуба на костна маса и

