

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ**

**Д-р ВЕЛКО ТОДОРОВ МИНЧЕВ**

**НИВА НА ДИХИДРОПИРИМИДИН ДЕХИДРОГЕНАЗА И**  
**ОКСИДОРЕДУКЦИОНЕН КАПАЦИТЕТ В ПЛАЗМАТА ПРИ**  
**ХИМИОТЕРАПИЯ НА ПАЦИЕНТИ С КОЛОРЕКТАЛЕН**  
**КАРЦИНОМ**

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“**

<b>Област на висше образование</b>	<b>7. Здравеопазване и спорт</b>
<b>Професионално направление</b>	<b>7. 1. Медицина</b>
<b>Докторска програма</b>	<b>ФАРМАКОЛОГИЯ (ВКЛ. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ХИМИОТЕРАПИЯ)</b>

<b>Научен ръководител</b>	<b>Доц. д-р Румен Николов, дм</b>
<b>Научни консултанти</b>	<b>Проф. д-р Славина Сурчева, дм</b>

**СОФИЯ, 2021**

## ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

5-FU	5-Fluorouracil
5-FUH2	5,6-дихидро-5-флуороурацил
AUC	площ под крива
BC	карином на млечната жлеза
CCB	Capecitabine
CDK	cyclin-dependent kinases
CRC	колоректален карцином
DPD	dihydropyrimidine dehydrogenase
EMA	European Medicine Agency
GSH-P	глутатион пероксидази
INCA	Institut national du Cancer
IRT	Irinotecan
MAPK	митоген - активирана протеин киназа
OPRT	orotate phosphoribosyl transferase
OXP	Oxaliplatin
PET - CT	позитрон-емисионна томография - компютърна томография
PG	простагландини
SOD	супероксид дисмутаза ( )
TAS	общ анти-оксидантен статус
TOS	общ окислителен статус
TP	thymidine phosphorylase
TS, TYMS	thymidylate synthase
UTA	Uridine triacetate
VEGF	съдов ендотелен фактор на растежа
AK	амино-киселини
AKT	серин / треонин протеин киназа
АФК	активни форми на кислород
АХТ	адювантна химиотерапия

КАТ	компютърна томография
КРК	колоректален карцином
МДА	малондиалдехид
НЛР	нежелани лекарствени реакции
ОС	оксидативен стрес
СР	свободни радикали
ТХТ	таргетна химиотерапия
ХНЕ	4-хидроксиноненал
ЯМР	ядрено-магнитен резонанс

## С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

В ъ в е д е н и е . . . . .	1
А. Л и т е р а т у р е н о б з о р . . . . .	3
А.1. Колоректален карцином - общ преглед и състояние на проблема . . . . .	3
А.1.1. Епидемиология . . . . .	3
А.1.2. Рискови фактори . . . . .	3
А.1.3. Диагноза . . . . .	8
А.1.4. Стадиране . . . . .	8
А.1.5. Клинична симптоматика . . . . .	11
А.2. Комплексно лечение . . . . .	12
А.2.1. Хирургично лечение . . . . .	12
А.2.2. Аджювантна и таргетна химиотерапия . . . . .	13
А.2.3. Клетъчният цикъл като таргет за цитотоксични лекарствени продукти . . . . .	14
А.2.4. Лекарствени продукти за адювантна и таргетна и химиотерапия . . . . .	13
А.2.4.1. Флуоропиримидинови цитотоксични противотуморни лекарствени продукти . . . . .	17
А.2.4.1.1. 5-Fluorouracil . . . . .	17
А.2.4.1.2. Capecitabine . . . . .	21
А.2.4.1.3. 5-Fluorodeoxyuridine (Floxuridine) и 5-Fluorodeoxyuridine monophosphate . . . . .	23
А.2.4.1.4. 5-Fluorocytosine . . . . .	23
А.2.4.2. Други цитотоксични противотуморни лекарствени продукти . . . . .	24
А.2.4.2.1. Oxaliplatin . . . . .	25
А.2.4.2.2. Irinotecan . . . . .	26
А.2.4.2.3. Lonsurf . . . . .	28
А.2.5. Таргетна химиотерапия . . . . .	28
А.3. Дихидропиримидин дехидрогеназа (Dihydropyrimidine dehydrogenase) . . . . .	32
А.3.1. Дефицит на DPD ензимна активност . . . . .	33
А.3.2. Скрининг за верифициране на съществуващ дефицит / липса на DPD ензимна активност . . . . .	36
А.3.3. Методология за верифициране на съществуващ дефицит / липса на DPD . . . . .	

ензимна активност . . . . .	38
A.3.4. Икономически анализ на реактивно vs. проспективно тестиране на DPD	
дефицит / липса на ензимна активност . . . . .	40
A.4. Свободни радикали, активни форми на кислорода и оксидативен стрес .	42
A.4.1. Свободни радикали . . . . .	42
A.4.2. Молекулни механизми на радикалната оксидативна токсичност .	44
A.4.3. Антиоксидантна защита. Функционални нива и биологична роля .	47
B. Ц е л и з а д а ч и . . . . .	51
B.1. Ц е л . . . . .	51
B.2. З а д а ч и . . . . .	52
C. М е т о д о л о г и я и м а т е р и а л и . . . . .	53
C.1. Включващи критерии . . . . .	53
C.2 Изключващи критерии . . . . .	53
C.3. Аналитични методи . . . . .	53
C.3.1. ELISA метод за квантифициране на DPD в плазма . . . . .	53
C.3.2. Спектрофотометричен метод за определяне на оксидативен статус .	54
<i>Метод ABTS радикал</i>	
<i>Метод FRAP</i>	
<i>Метод за определяне на липидна пероксидация в кръвна плазма</i>	
<i>Хемилуминисцентни системи</i>	
C.3.3. Статистически методи . . . . .	56
D. С о б с т в е н и р е з у л т а т и . . . . .	57
D.1. Резултати получени в проведените изследвания на нивото на DPD в	
кръвна плазма . . . . .	57
D.1.1. Анализ по демографски и нозологични критерии на рекрутираните	
групи пациенти . . . . .	57
D.1.1.1. Разпределение на рекрутираните пациенти по пол . . . . .	57
D.1.1.2. Разпределение на рекрутираните пациенти по възраст . . . . .	58
D.1.1.3. Разпределение съгласно Класификация на малигнените солидни тумори	60
D.1.2. Определяне на количеството DPD в кръвна плазма . . . . .	63
D.1.3. Обобщение и кратък анализ на получените резултати . . . . .	69

D.2. Онко-фармакологична корелация между плазмените нива на DPD и цитотоксичните ефекти на 5-FU . . . . .	70
D.2.1. Промени на I ( Ly ) и I ( Th ) след 5-FU химиотерапия при различни DPD нива . . . . .	71
D.2.2. Обобщение и кратък анализ на получените резултати . . . . .	77
D.2.3. Анализ на онко-фармакологичната корелация между плазмените DPD нива и цитотоксичните ефекти на 5-FU . . . . .	78
D. 3. Резултати получени в проведените изследвания на редокс-статус на кръвна плазма . . . . .	79
<i>ABTS метод</i>	
<i>FRAP метод</i>	
<i>Хемилуминисцентни системи</i>	
<i>МДА квантифициране</i>	
<i>TBA - RS метод (МДА квантифициране)</i>	
E. Дискусия и обобщение на данните получени в проведените изследвания . . . . .	96
E. 1. Изследвания на нивото на PDP в кръвната плазма . . . . .	96
<i>Демографски и нозологични характеристики на рекрутираните групи пациенти</i>	
<i>Онко-фармакологична корелация между плазмените нива на DPD и</i> <i>цитотоксичните ефекти на 5-FU</i>	
E. 2. Изследвания на окислително - редукционния капацитет . . . . .	102
F. Изводи . . . . .	107
G. Приноси . . . . .	109
H. Литература . . . . .	111
I. Публикации във връзка с дисертационния труд . . . . .	130
J. Участие в изследователски проекти . . . . .	131
* LETTER OF RECOGNITION Aditum J. Clinic. Biomed. Res. . . . .	132
* РЕЗЮМЕ на Английски език . . . . .	133
K. Благодарности . . . . .	134
L. Приложение . . . . .	135

## ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином в световен план е третия от най-често диагностицираните малигнени заболявания след карцинома на млечната жлеза при жените и на простатната жлеза при мъжете. Свързаният с колоректален карцином леталитет е втория по тежест леталитет от злокачествени заболявания. Причините са многофакторни, но застаряването на населението, обездвижения начин на живот, нерационалното хранене, напрежението и стреса от ежедневието имат съществено значение за рязкото нарастване на заболяемостта. С постоянния напредък в диагностиката на колоректалния карцином честотата на това заболяване в световен мащаб през 2035 година може да достигне до 2.5 милиона нови случая.

Основните подходи за ограничаване на процеса са профилактика и ранна диагноза, както и навременно хирургично и химиотерапевтично лечение. Независимо от стремителния напредък в създаването на нови антитуморни лекарства, атакуващи специфични таргети, молекулни и генетични механизми, класическата химиотерапия остава най-широко използвания базов терапевтичен подход.

Флуоропимимидините са широко използвани антиметаболити, прилагани самостоятелно и в различни комбинации за химиотерапия, както на колоректален карцином, така и на широка гама от други злокачествени заболявания.

През 2018 години Европейската Агенция по Лекарствата (ЕМА) инициира арбитраж по въпроса за индивидуализиране на дозировката и намаляване на рисковете от нежелани реакции при прилагане на лекарствени продукти от този група. Препоръчано бе да се търсят методи и подходи за решаване на този проблем, насочени към утвърждаване на методи за бързо и сравнително евтино определяне на нивата на ензима dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).

В няколко Европейски проучвания с радиоизотопни и генетични методи беше показано, че този ензим има ключова роля за развитието на нежелани реакции при терапията с флуоропимимидини. Изводите на ЕМА са, че тези методи са сравнително бавни и скъпи, но въвеждането на по-евтини и бързи методи остава основна задача. Това би спомогнало да бъдат рязко намалени разходите за лечение на нежеланите реакции при химиотерапия с

5-Fluorouracil или други флуоропимидини. Разбира се, качеството на живот на пациентите е водещият хуманен и морален подход при тази инициатива на Европейската Агенция по Лекарствата.

Настоящият дисертационен труд е бърз отклик на общоевропейски (и световен) изисквания за индивидуализирана, ефективно и с минимум нежелани реакции противотуморна терапия. За първи път в България е направено изследване на нивото на ензима dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвната плазма на пациенти с колоректален карцином, които са показани за химиотерапия с 5-Fluorouracil. Използваният в настоящия труд ELISA метод е сравнително евтин, бърз, с добра чувствителност при скрининг-тест, което е в хармония с препоръката на Европейската Агенция по Лекарствата.

Представените резултати показват, че разпределението на DPD нивата на включените в изследването пациенти в България, е много близко до DPD нивата установени при такива пациенти в други Европейски страни. Още повече, проследяване на понижението на броя на гранулоцитите и в по-малка степен на други параклинични показатели, корелира със степента на понижаване на нивото на DPD в кръвната плазма, което съответства на данни от други изследвания при използване на различен метод за определяне на ензима.

Натрупват се все повече данни, че при пациенти с онкологични заболявания настъпват промени

В плазмените и тъкънни нива на специфични маркери на оксидативен стрес, както и на активността на ензимни и не-ензимни антиоксиданти. Освен че промените в редокс-хомеостазата може да отразяват прогресията и тежестта на заболяването, те може да бъдат променени от прилаганата химиотерапия, което да рефлектира в ефикасността на лечението и / или появата на нежелани лекарствени реакции.

В дисертационния труд е представено комплексно проучване на различни по механизъм елементи от промяната на оксидо-редукционния статус на пациенти с колоректален карцином, подложени на химиотерапия с флуоропимидини. Показано е наличието на зависимост между нивото на DPD в кръвната плазма, левкоцити, гранулоцити и тромбоцити, и на принципни реакции / маркери на оксидо-редукционния статус във представителна кохорта пациенти с колоректален карцином, подложени на комплексна химиотерапия, включваща прилагане на флуоропимидинови лекарствени продукти.

## А. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### А.1. Колоректален карцином - общ преглед и състояние на проблема

#### А.1.1. Епидемиология

Колоректалният карцином (КРК) в световен план е третия най-често диагностициран карцином и четвъртата най-често срещана причина за свързан с това леталитет (Brown, K. G. M., et al., 2019, Arnold, M et al., 2017, Ferlay, J. et al., 2012). Колоректалният карцином (КРК) представлява приблизително 10 % от всички ежегодно диагностицирани малигнени заболявания и смъртност от рак в световен мащаб (Dekker, M., et al., 2019), като прави впечатление, че най-високите проценти на заболяемост и смъртност се наблюдават в страните с висок доход (Brown, K. G. M., et al., 2019). С постоянния напредък в развитите страни в диагнозата, честотата на колоректалния карцином в световен план прогностично нараства до 2,5 милиона нови случаи през 2035г (Dekker, M., et al., 2019). В България през 2012 г са регистрирани 4666 нови случаи с КРК и 2553 починали, като тенденцията е към нарастване на заболяемостта и на смъртността (Валерианова, З., и сътр., 2012).

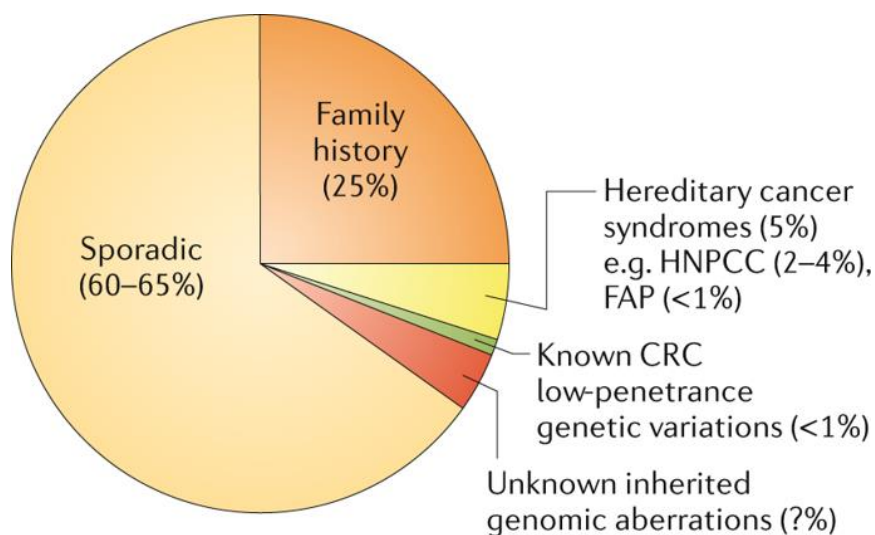
#### А.1.2. Рискови фактори

Редица фактори могат да повишат риска човек да развие колоректален карцином (Labianca, R., et al., 2013).

*Възраст.* Рискът от КРК нараства с напредване на възрастта като най-често се среща при лица над 50 г. При карцином на дебелото черво средната възраст към момента на диагностициране е 68 г при мъжете и 72 г при жените. При карцином на ректума възрастта е 63 години както за мъже, така и за жени. Отчита се като тенденция, че докато заболяемостта при лица над 55 г намалява с 3,6 % всяка година от 2007 г до 2016 г, то тя нараства с 2 % всяка година при лица под 55 години. Тази година (2020) колоректалният карцином се смята за четвърти най-често диагностициран рак в САЩ при мъже и жени на възраст от 30 до 39 години и това е обект на интензивни проучвания (Colorectal Cancer: Statistics, 2020, Demb, J., et al., 2019).

*Пол.* При жените честотата и смъртността са приблизително с 25 % по-ниски, отколкото при мъжете и изглежда, че аденомите на дебелото черво и КРК имат по-проксимално разпределение при жените (Macrae, F. A., 2020, Schoenfeld, P., et al., 2005). Повечето ракови заболявания на дебелото черво се считат за спорадични (Фиг. А.1.) и до голяма степен се свързват с редица променящи се фактори на риска в околната среда и начина на живот (затлъстяване, бездвигване, лоша диета). Счита се, че богатите на месо и мазнини и бедните на баластни вещества (vlakнини, фибри) и витамин С храни, засилват генните мутации. Редица ароматни амини, феноли и други приети с храната или получени от метаболитирани в червата вещества, могат да бъдат канцерогенни (употреба на алкохол, тютюнопушене).

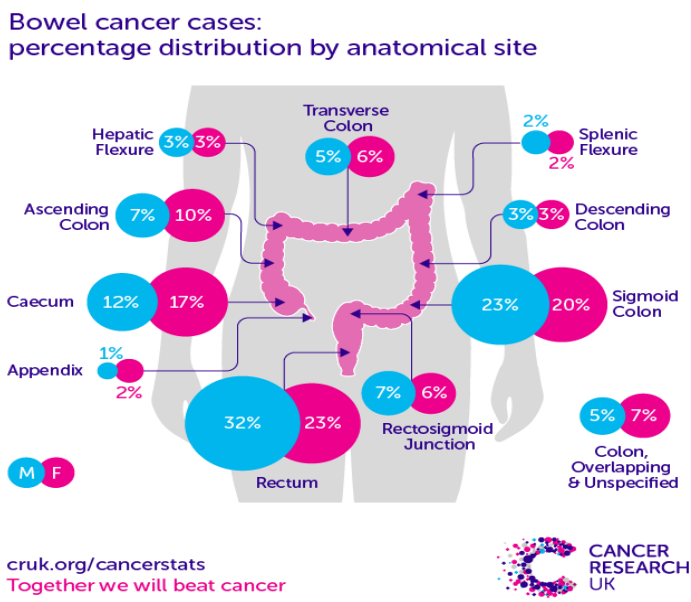
Фиг. А.1. Роля на генетични и епигенетични фактори за развитие на карцином  
(Цитирана по Keum, N., Giovannucci, E., 2019)



Приблизително 25% от случаите на КРК имат семейна история без очевидна генетична връзка като възникват чрез придобити геномни аберации (Keum, N., Giovannucci, E., 2019, Jasperson, K., et al. 2010). Наследствените синдроми на КРК могат да бъдат подразделени като неполипозни (синдром на Линч и фамилен колоректален карцином) и полипозни синдроми, които са по-лесно разпознаваеми (Dekker, E., et al., 2019). Няколко специфични генетични нарушения, повечето от които се наследяват по автозомно-доминантен начин, са

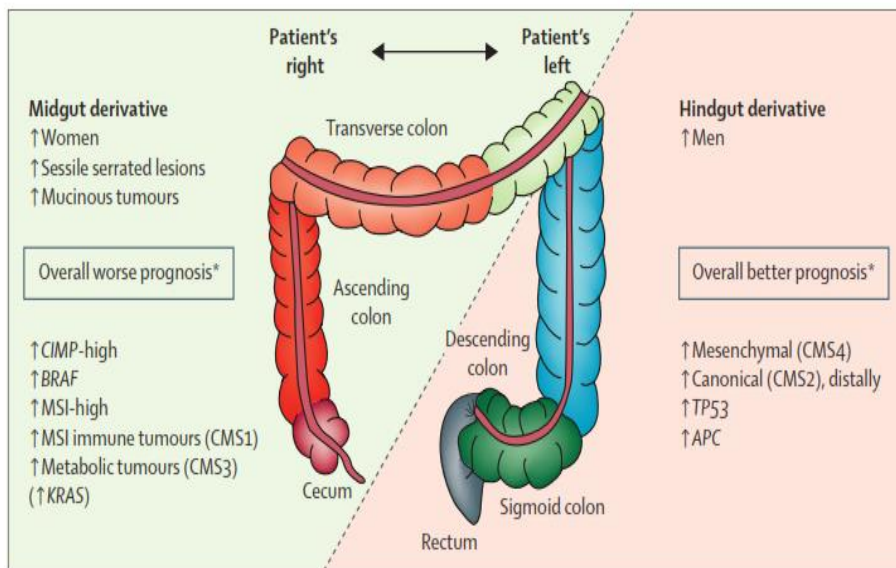
свързани с много висок риск от развитие на рак на дебелото черво. Фамилната аденоматозна полипоза (FAP) и синдромът на Линч (наследствен неполипозен колоректален рак [HNPCC]) са най-честите от семейните синдроми на карцином на дебелото черво, но заедно тези две състояния представляват само приблизително 5 % от случаите на КРК (Keum, N., Giovannucci, E., 2019, Armaghany, T. et al., 2012). Ролята на генетичните фактори за развитие на КРК се оценява на 28 % при мъжете и 45 % при жените. Ранното начало на КРК (т.е. диагностициран преди 50-годишна възраст) може да бъде свързано с наследствен синдром, а това предполага генетичното консултиране и тестване за пациентите с ранно начало на КРК. Независимо от това дали КРК възниква спорадично или има наследствен характер, фактори на околната среда могат да повлияят на канцерогенезата като се счита, че при мъжете тяхната роля е по-силно изявена. Ракът на дебелото черво се локализира в ректума (60 %), в сигмата (20 %), в цекум и колон асценденс (10 %), и в останалите части на червото (10 %). Той може да бъде и първично множествен, т.е. едновременно на няколко места по дебелото черво се развива първичен раков процес (Фиг. А.2.).

Фиг. А.2. Процентно разпределение на КРК по анатомични области на колона  
(Цитирана по Cancer Research, UK)



Освен анатомичната локализация КРК включва различни подтипове, които се различават по своите клинични и прогностични характеристики и са базирани на пътищата на канцерогенеза. Аденоматозните полипи (аденоми) и назъбените полипи (serrated polyps) са двата основни подтипа, които са преки предшественици на по-голямата част от КРК. Аденомите са приблизително 85 - 90 % от спорадичните КРК и все пак, по-малко от 10 % от аденомите преминават към карциноми (Keum, N., Giovannucci, E., 2019, Dow, L. E., et al., 2015). Напредналите аденоми (с диаметър  $\geq 1$  см, с вилозна хистология или високостепенна дисплазия) със или без множественост ( $> 3$  аденома), показват особено висок риск от прогресиране (30 - 50 %) в сравнение с неразвитите аденоми (Dow, L. E., et al., 2015). В близо 50 % от случаите се касае за муцинозен аденокарцином. Останалите варианти включват пръстеновиден, плоскоклетъчен, аденосквамозен, НЕТ и недиференциран карцином. Традиционният канцерогенен път аденом - карцином (наричан още нестабилна хромозомна последователност) води до 70 - 90 % от случаите до КРК. Обикновено фенотипите на хромозомната нестабилност се развиват след геномни събития, инициирани от APC мутация, последвана от активиране на RAS или загуба на функция на TP53. Пътят на назъбената неоплазия (10 - 20 % от колоректалните ракови заболявания) се свързва с RAS и RAF мутации и епигенетична нестабилност (Dekker, E., et al., 2019, De Palma, F. D. E, et al., 2019, Nguyen, H. T., Duong, H-Q., 2018). Тези полипи се класифицират в три морфологични категории: хиперпластични полипи, сесилните сератни аденоми / полипи и традиционните назъбени (сератни) аденоми / полипи (Keum, N., Giovannucci, E., 2019, Стоянова, Г., и сътр., 2015). Предполага се, че хронично възпаление е отделен канцерогенен път. При пациенти с възпалителни заболявания на червата (улцерозен колит), риска от КРК е приблизително 2,4 пъти по-висок (95 % CI 2.1 - 2.7) в сравнение с общата популация при мета анализ на 8 кохорти изследвани със средно проследяване 14 години след първоначалната диагноза улцерозен колит (O'Brien, M. J., et al., 2006). При възпалението TP53 мутациите са рано наблюдавани, а мутации APC възникват рядко и късно в канцерогенезата (Keum, N., Giovannucci, E., 2019). Описаните процеси и потенциалното им значение за развитието на малигнен проце в различните части на дебелото черво са представени на Фиг. А.3.

Фиг. А.3. Генетични и епигенетични механизми за развитие на малигнени процеси в различните отдели на дебелото черво  
(Цитирана по Dekker, E., et al., 2019)



Фигурата е дава симплифицирана представа за хетерогенния състав и континуитет при пациенти с КРК. Прогнозата е най-общо по-лоша при карциноми в дясната половина на колона, без това да е валидно за всички стадии на заболяването и се отнася за ефекта на anti-EGFR и anti-VEGF. Повечето десностранни тумори са MSI-high. CMS - consensus molecular subtypes, MSI - microsatellite instability.

Колоректалният карцином е мултифакторно и хетерогенно заболяване. Стандартната оценка трябва да включва морфологично описание на изследвания материал, извършената хирургична интервенция, определяне на туморната локализация и големина, наличие или липса на макроскопска перфорация, хистологичен вид и степен на диференциация, инфилтрация на тумора в чревната стена и околните тъкани (Т стадий), разстоянието от тумора до резекционните линии (проксимална, дистална и радиална), наличие или липса на туморни депозити, лимфоваскуларна и / или периневрална инвазия, наличие на туморни разраствания, локализация и брой на отстранените лимфни възли с наличие или липса на туморна инфилтрация (N стадий), и вероятност от дисеминация на процеса при изпратени материали от други органи (M стадий) (Washington, M. K., et al., 2009).

### А.1.3. Диагноза

Колоректален карцином се диагностицира или по време на скринингови програми или когато болните имат симптоми. Фиброколоноскопията и ректоскопията са основно средство за диагноза. При рискови пациенти с множествена полипоза е препоръчително комбинирането на ендоскопското изследване с двойно - контрастна бариева каша за по-висока акуратност. В допълнение, може да се използва виртуална колоноскопия или КАТ - колонография. Тези методи са препоръчителни за оглеждане на целия колон и търсене на полипи или синхронни тумори, в случаи на обтуриращ тумор, който не позволява пълно ендоскопско изследване. Въпреки, че изследването с FDG - PET - СТ би помогнало при диагностициране на рецидивирал КРК, неговото използване за първоначална диагноза не се препоръчва, защото не повлиява терапевтичния подход при повечето пациенти (Furukawa, H., et al., 2006). За диагностициране на ректалния карцином се препоръчва и извършване на ендоректална ултрасонография и ЯМР, както с оглед правилна преценка на последващо предоперативно лъчелечение, така и на обема на оперативната интервенция. Колоноскопия преди и след лъчетерапия е също препоръчителна. Карцином-ембрионалният антиген СЕА се използва за предоперативно стадиране и постоперативно проследяване на пациенти с КРК, но неговата предиктивна стойност при асимптоматични пациенти е недостатъчна поради ниската му специфичност и чувствителност в общата популация (Labianca, R., et al., 2013). При пациентите с първоначално нормално ниво на СЕА, следоперативното ниво на СЕА може да бъде ефективен маркер за оценка на прогресията на тумора (Zhang, X., et al., 2020. Dekker, E., et al., 2019). Туморите на разстояние до 15 см от аналните ръбове, измерено с ригидна сигмоидоскопия се класифицират като ректални карциноми. По-проксимално разположените тумори се обозначават като колон карциноми. Диагнозата при ректален карцином се базира на ректално туше и сигмоидоскопия с биопсия.

### А.1.4. Стадиране

Определянето на стадия на заболяването е задължително. За това се използва системата TNM, която включва клинично и патоморфологично стадиране. Клиничното стадиране се отбелязва с cTNM, а патологичното с pTNM (Табл. А.1.)

Табл. А.1. TNM класификация  
(Модифицирана по Edge, S. B., et al., 2010)

Първичен тумор (T)	
Tx	Първичният тумор не може да бъде установен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
Tis	Карцином <i>in situ</i> : интраепителиално разпространение или инвазия на ламина проприя #
T1	Тумор инвазиращ субмукозата
T2	Тумор инвазиращ мускуларис проприя
T3	Тумор пенетриращ през мускуларис проприя в субсерозата или перитонеализираната периколична тъкан
T4	Тумор директно инвазиращ други органи или структури и / или перфориращ висцералния перитонеум ##
Регионални лимфни възли (N)	
Nx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
N0	Няма метастатично ангажирани регионални лимфни възли
N1	Метастази в 1 до 3 регионални лимфни възли
N2	Метастази в $\geq 4$ регионални лимфни възли
Далечни метастази (M)	
Mx	Наличието на далечни метастази не може да бъде оценено
M0	Няма далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази

# - включва се наличие на туморни клетки в базалната мембрана (интраепителиално) или в ламина проприя (интрамукозно) като няма разпространение през мускуларис мукозе в субмокозата. ## - директната инвазия при T4 включва инвазия в други сегменти на колона през серозата, напр. инвазия в сигмата при карцином на цекума. Тумор, който макроскопски инфилтрира съседни органи или структури се класифицира като T4. Ако микроскопски не се установят туморни клетки в мястото на инвазията, тумора се класифицира като T3. Обозначаването с V или L означава, че е налице наличие на съдова или лимфна туморна инвазия

Класификацията на туморите по стадии става по скали, която е представени на Табл. А.2.

Табл. А.2. Скали за класификация по стадии на туморите на дебелото черво

UICC / AJCC (7-мо издание)		Duke	MAC- Modified Astler-Coller
Стадий 0	TisN0M0 (карцином <i>in situ</i> )	-	-
Стадий I	T1 N0 M0	A	A
	T2 N0 M0	A	B1
II A	T3 N0 M0	B	B2
II B	T4 N0 M0	B	B2
III A	T1-2 N1 M0	C	C1
III B	T3-4 N1 M0	C	C2
III C	Всяко T, N2 M0	C	C3
IV	Всяко T, всяко N, M1	-	-

Допълнително се добавя субкласификация по T3, базирана на находка установена с ЯМР (Табл. А.3.).

Табл. А.3. Скала за класификация на туморите на дебелото черво по T 3

T3 N0 M0	IIA		
----------	-----	--	--

	Суб-стадиране	T 3a	< 1 мм
		T 3b	1-5 мм
		T 3c	5-15 мм
		T 3d	15+ мм

От практическа гледна точка ректалните карциноми се делят на четири групи: много ранни (някои cT 1), ранни (cT 1-2, някои cT 3), по-авансирани (cT 3, някои cT 4) и локално авансирани (cT 4). Допълнителни значими прогностични фактори, освен фактор T, са ангажиране на регионалните лимфни възли, съдовата и нервната инвазия, разпространение на тумора по протежение на червото, близостта на циркуферентните резекционни линии. Съгласно друга клинична класификация ректалните тумори се делят на такива “с благоприятна прогноза или ранни, или добри”, на такива “с лоша прогноза или лоши” и на “локално авансирани или грозни”. Патоморфологичното стадиране на ректалния карцином трябва да включва хирургичен резектат с проксимални, дистални и циркуферентни резекционни линии, както и поне 12 изследвани регионални лимфни възли. Допълнително се оценява съдовата и нервна инвазия (Glimelius. B., et al., 2010).

#### A.1.5. Клинична симптоматика

Клиничната симптоматика зависи от локализацията на тумора, от стадия на развитието му и / или от наличието на усложнения. Туморите в лявата половина на колона са най-често с ендофитен растеж и протичат с прояви на чревна непроходимост, докато тези в дясната половина са предимно с екзофитен растеж и протичат с кръвоизливна анемия и общи нарушения. Ранният стадий на болестта протича безсимптомно или със слабо изразени симптоми като тежест след нахранване, чувство на подуване на корема, слаби болки. При напреднал малигнен процес клиничната симптоматика става по-изразена. Наблюдават се (i) Диспептични оплаквания: тежест в корема, подуване, куркане, гадене, по-рядко повръщане, оригване, намален апетит, (ii) Болков синдром: при карцином в дясната половина на колона болката се дължи на нарушаване на функцията на илео-цекалната клапа, при което става връщане на чревно съдържимо от цекума в илеума. Болката при карцином в лявата половина на колона е коликообразна и се проявява при нарушена

проходимост поради стеснение на лумена от туморния процес. Болката при карцином на ректума има постоянен характер, (iii) Промени в дефекацията: наблюдават се обстипация, диария, редуване на обстипация с диария. За карцинома на ректума са характерни чести дефекации на малки количества, тесни като молив изпражнения, тенезми, усещане за недоизхождане. Наблюдава се симптомът на “лошия приятел”, флатуленция с неволева дефекация поради понижен тонус на сфинктерите, (iv) Патологични дефекации: поява на кръв, слуз и гной. Кръвта в изпражненията се получава от травмирането на туморната маса от твърдите фекални маси, от разязвяването на тумора и лигавицата над него. При десностранно разположен карцином ясна кръв не се установява и се доказва чрез изследване на изпражненията за окултни кръвоизливи, рядко се наблюдава мелена. При калцином на ректума кървенето е чест симптом. Кръвта е в началото на дефекацията и е тъмна, зловонна поради престоя в ампулата, (v) Общи признаци: безапетитие, отпадналост, обща слабост, редукция на телло, повишена температура. Пациентът постепенно анемизира и цветът на кожата придобива пепеляво - сив (землист) отенък.

## A.2. Комплексно лечение

Доказано е, че 60 % от смъртните случаи при карцином на дебелото черво могат да бъдат предотвратени при ранна диагностика на заболяването. Лечението е комплексно като се определя от стадия на болестта. Стадий 1: Ендоскопска резекция на пенюкулиран злокачествен полип или хирургична резекция на тумор и локални лимфни възли. Стадий 2: Само хирургия. Адювантна химиотерапия само при наличие на рискови характеристики. Стадий 3: Хирургия плюс адювантна химиотерапия. Стадий 4: Химиотерапия, биологично насочена терапия, имунотерапия, палиативна хирургия, лъчетерапия, радиочестотна аблация (Monjur, A., 2020).

### A.2.1. Хирургично лечение

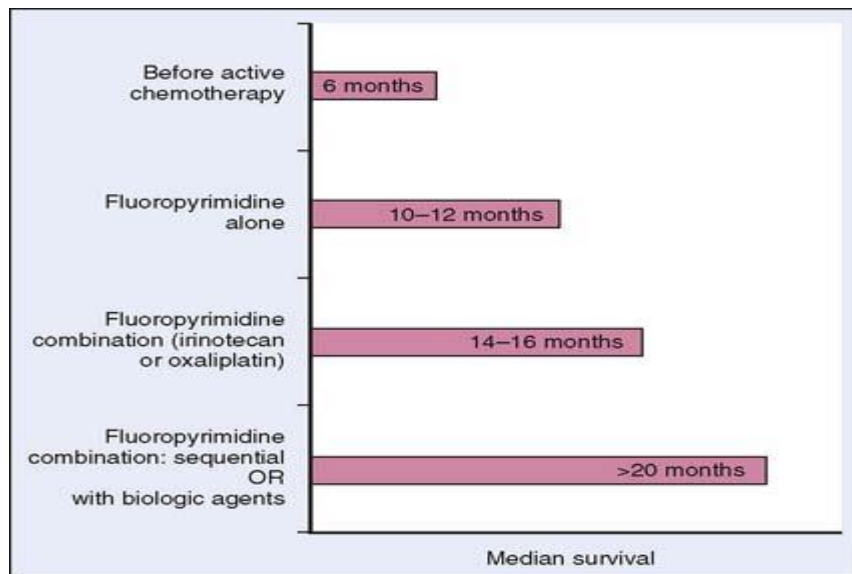
Целта на хирургичното лечение при карцином на колона е широка ексцизия на ангажирания от тумора сегмент на червото заедно с лимфния му дренаж. Големината на чревната резекция зависи от кръвоснабдяването и от разпространението в регионалните лимфни възли. Понастоящем лапароскопската резекция се смята за сигурна и онкологично

акуратна, особено при тумори на левия колон (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. 2004, Hewett, P. J., et al., 2008). Далечните резултати при лапароскопския подход са сходни с тези от отворената оперативна интервенция.

#### А.2.2. Адювантна и таргетна химиотерапия

Провеждането на адювантна химиотерапия (АХТ) зависи от риска за метастазиране при всеки опериран пациент. Тази терапия се прилага за системно лечение на пациенти с оперативно отстранен тумор и има за цел намален риск от метастаз и / или екзитус. Съвременната химиотерапия е важен компонент на мултимодалното лечение на малигнните заболявания и заема централно място в терапията на малигнни тумори на стомашно-чревния тракт (гастро-езофагеален, коло-ректални), белия дроб и млечната жлеза. Независимо от много добрите резултати от терапията с лекарствени продукти с таргетен механизъм на действие на молекулно ниво, новите терапевтични подходи едва ли ще изместят в обозримо бъдеще класическите цитотоксични лекарства (Chabner, В. А., 2011). Лекарствената резистентност е значително препятствие за постигането на желан ефект от антитуморната терапия. Тази резистентност е детеминирана от различни фармакокинетични и молекулни механизми, може да е предизвикана и от мутации, амплификации или елиминирани на таргетни структури в туморната клетка, което да компрометира много терапевтични схеми, които теоретично са напълно издържани. Дефекти в разпознаването на ДНК уверди или свръхекспресия на специфични корегирщи ензимни системи също водят до възникване на резистентност към цитотоксичните лекарства (Holleman, А., et al., 2006). За да могат да потиснат туморния растеж, цитотоксичните лекарства трябва да бъдат приложени в дози, които са възможно най-близки до максималната индивидуална доза. При всеки цитотоксичен цикъл на пациенти, които имат тумор с тегло над 1 g или над  $10^9$  туморни клетки, загиват по-малко от 99 % от всички туморни клетки. Това налага цитотоксичните лекарства да бъдат прилагани в мултиплицирани цикли при внимателно преценявана периодичност (Batchelor, Т. А., et al., 2007). Значението на комбинираната терапия на КРК се материализира най-добре със средната преживяемост на пациентите. На Фиг. А.1. е представена средната преживяемост на пациентите с напреднал КРК, което илюстрира значението на съвременната комбинирана терапия

Фиг. А.4. Средната преживяемост на пациентите с колоректален карцином  
(Цитирана от El-Shami, K., et al., 2011)



#### А.2.3. Клетъчният цикъл като таргет за цитотоксични лекарствени продукти

Бавно растящите тумори (карцином на стомашно-чревния тракт, белия дроб) са по-чувствителни към лекарствата, които увреждат силно ДНК (алкилиращи лекарства) или подържат по-високи интрацелуларни концентрации (флуоропиримидини). Всички клетки независимо от техния произход преминават през едни и същи фази на целуларната пролиферация.

Фаза G1 - предхожда ДНК синтезата

Фаза S - синтеза на ДНК

Фаза G2 - интервал след завършване на ДНК синтезата

Фаза M - митоза, когато с дублет ДНК клетката се дели на две дъщерни G1клетки

Фаза G0 - спокойно състояние и може дълго време да не премине във фаза G1

Във всяка фаза на целуларния цикъл няколко специфични протеини, p53 и chk-1 и chk-2, мониторират интегритета на ДНК. При откриване на увреди в структурата на ДНК

започва процес за възстановяване и при наличие на масивни увреди целуларният цикъл спира и настъпва смърт на клетката, т. е. апоптоза. Някои химиотерапевтици действат в определена фаза на целуларния цикъл, главно Фаза S и Фаза M, докато други са цитотоксични във всяка фаза и са неспецифични цитотоксични агенти. Преминаването във всяка фаза изисква активиране на специфични cyclin-dependent kinases (CDK). В активна форма те се свързват със съответни регулаторни протеини (cyclins). CDK 4 / 6 - cyclin D1 комплекса предизвиква фосфорилиране на Rb1, което блокира инхибиторното действие на транскрипционните фактори E2F върху пролиферацията и дава възможност клетъчния цикъл от фаза G1 да премине във фаза S или респ. в туморна пролиферация (Preusser, M., et al., 2018). Действието на CDK се неутрализира от инхибиторни протеини какъвто е p16. Инхибитори на CDK 4 / 6, които блокират CDK 4 / 6 - cyclin D1 комплекса, възпрепятстват фосфорилирането на Rb1 и така блокират преминаването на клетъчния цикъл от фаза G1 във фаза S (O'Leary, B., et al., 2016). Туморните клетки показват промени в регулацията на целуларния цикъл което предизвиква неконтролирана пролиферация (мутации или загуба на p16 или други инхибиторни компоненти на т. н. retinoblastoma pathway, увеличена cyclin или CDK активност). При нормален целуларен цикъл цитотоксичните лекарства ще предизвикат апоптоза когато клетката се намира в граничните зони G1 / S или G2 / M. Когато p53 гена или другите регулаторни протеини са мутирали или липсващи, увредената клетка няма да се отклони към апоптоза, а ще продължи към фаза M и митоза. Тази популация от клетки ще се развива като мутирали и потенциално резистентни към цитотоксични лекарства. Липсата на регулация на целуларния цикъл резултира в неконтролируема целуларна пролиферация, която характеризира неопластичния процес. Моментът, в който целуларния цикъл преминава от фаза G1 (пре-ДНК синтеза) във фаза S (ДНК синтеза) е критичен момент за превантиране на абнормна целуларна пролиферация. Ролята на ключов регулатор в този процес играе комплекса cyclin D - CDK 4 / 6, инхибиращ каскадата CDK 4 (INK 4) - retinoblastoma (Rb), която индуцира процеса на пролиферация (Hanahan, D., Weinberg, R. A., 2011).

#### A.2.4. Лекарствени продукти за адювантна и таргетна химиотерапия

Съвременната химиотерапия е важен компонент на мултимодалното лечение на малигнните заболявания и заема централно място в терапията на малигнни тумори на

стомашно-чревния тракт (гастро-езофагеален, коло-ректални), белия дроб и млечната жлеза. Стратегията за създаване на нови противотуморни лекарства се измени драматично в последните десетилетия като резултат от новите знания относно молекулните механизми на малигнена трансформация на целуларно ниво. Независимо от много добрите резултати от прилагането на лекарствени продукти с таргетен механизъм на действие на молекулно ниво, новите терапевтични подходи едва ли ще изместят в обозримо бъдеще класическите цитотоксични лекарства (Chabner, В. А., 2011). Известно е, че моноклоналните антитела или малките таргетни молекули не притежават висока ефективност, ако са използвани като монотерапия на солидни тумори. Когато обаче подобни лекарствени продукти (Tanstuzumab, Bevacizumab) се комбинират с цитотоксични лекарства в един по-ранен стадий на заболяването, антитуморната терапия става много по-ефективна (Romond, Е. Н., et al., 2005). Същевременно с това от една страна се потиска токсичността на химиотерапевтичните лекарства чрез прилагане на нови анти-наузеа и колония-стимулиращи лекарства и от друга, се превъзмогва появата на резистентност към цитотоксичните лекарства чрез нормализиране на дейността на сърдечно-съдовата система, инициране на апоптоза и потискане на процеси, индуцирани в някои каскади на растежните фактори (Batchelor, Т. А., et al., 2007). Лекарствената резистентност е значително препятствие за постигане на желания ефект от антитуморната терапия. Тази резистентност е детеминирана от различни фармакокинетични и молекулни механизми, може да е предизвикана и от мутации, амплификации или елиминиране на таргетни структури в туморната клетка, което да компрометира много схеми за терапия, които теоретично са напълно издържани. Дефекти в разпознаването на ДНК увреди или свръхекспресия на специфични корегирщи ензимни системи също водят до възникване на резистентност към цитотоксичните лекарства (Holleman, А., et al., 2006). За да могат да потиснат туморния растеж, цитотоксичните лекарства трябва да бъдат приложени в дози, които са възможно най-близки до максималната индивидуална доза. При всеки цитотоксичен цикъл на пациенти, които имат тумор с тегло над 1 g или над  $10^9$  туморни клетки загиват по-малко от 99 % от всички туморни клетки. Това налага цитотоксичните лекарства да бъдат прилагани в мултиплени цикли с внимателно преценявана периодичност (Batchelor, Т. А., et al., 2007).

#### A.2.4.1. Флуоропиримидинови противотуморни лекарствени продукти

В тази част са представени четири отдавна известни и широко използвани флуоропиримидинови противотуморни лекарства 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabine, 5-Fluorodeoxyuridine (Floxuridine) и негов активен аналог 5-Fluorodeoxyuridine monophosphate и 5-Fluorocytosine (Flucytosine) антифугално лекарство за пер-орално приложение. Лекарствата от тази група действат по еднообразен начин като потискат синтеза на важни прекурсори на ДНК. Молекулата на ДНК се изгражда от четири бази: две пиримидинови тимин и цитозин и две пуринови гуанин и аденин. В клетките на бозайници пиримидиновите бази съществуват в активна форма като нуклеозиди само куплирани към захарите рибоза или дезоксирибоза. След трикратно фосфорилиране тези прекурсори се трансформират в нуклеотиди. Бозайниците не могат да използват тимин, цитозин и гуанин като свободни бази и те съществуват в кръвта само като нуклеозиди и в клетките само като нуклеозиди и нуклеотиди. Различните пуринови и пиримидинови трифосфати са интрацелуларните депа на прекурсори на РНК (захар рибоза) и ДНК (захар дезоксирибоза). Освен това в РНК като база е включен урацил вместо тимин. Концепцията за потискане на ДНК синтеза изисква създаване на аналози на тези прекурсори, които лесно да навлизат в туморните клетки и да се активират от интрацелуларните ензими (Chabner, B. A., et al., 2011).

##### A. 2.4.1.1. 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) е пиримидинов аналог, който инхибира необратимо ензима тимидилат синтаза. Това предизвиква дефицит на тимин в клетката, което води до потискане на синтеза на ДНК и цитотоксичност. Потиска в по-слаба степен и синтеза на РНК. Тези ефекти са най-отчетливи в бързо растящи клетки и могат да завършат със смърт на клетката.

#### *Фармакокинетика и фармакодинамика*

След интравенозно въвеждане 5-FU за кратко време изчезва от кръвта (време на полу-елиминиране от 8 min до 20 min) като прониква бързо в клетките на тумора, костния мозък и лигавиците поради слабо свързване с плазмените протеини. Четири часа след

инжектиране концентрацията му в тези клетки е шест до осем пъти по-висока в сравнение с нормално растящи клетки. 5-FU прониква в цереброспиналната, плевралната и абдоминалната кухини. Едва 5 % до 10 % от въведения 5-FU се елиминира непроменен с урината с време за  $\frac{1}{2}$  елиминиране 0.76 hr. След като проникне в клетката 5-FU попада в два кръга на взаимно конкурентни процеси: катаболни процеси на инактивация и анаболни процеси на генериране на активни метаболити. В катаболния хепатален път се метаболизират 80 % до 85 % от инжектирания 5-FU. Първият етап на инактивация е катализиран от дихидропиримидин дехидрогеназа и протича бързо, при което се генерира 5,6-дихидро-5-флуороурацил (5-FUH2). Във втория етап на инактивация 5-FUH2 се превръща в  $\alpha$ -флуоро- $\beta$ -уреидо-пропионова киселина. В третия етап на инактивация се генерира крайния метаболит  $\alpha$ -флуоро- $\beta$ -аланин, който се елиминира с урината. Основни параметри от фармакокинетиката на 5-FU са представени в Табл. А.5.

Табл. А.5. Фармакокинетични параметри на 5-FU  
(Цитирана по Thummel, K. E., et al., 2011)

BioA ( % )	ExcrU ( % )	BoundP ( % )	Clearance (ml/min/kg)	VolD (L / kg)	$\frac{1}{2}$ L ( min )	PeakT ( hr )	PeakC
28 (0 - 80)	< 10	8 - 12	16 $\pm$ 7	0.25 $\pm$ 0.12	11 $\pm$ 4	-	11.2 $\mu$ M

*BioA* - бионаличност, *ExcrU* - Екскреция с урината, *BoundP* - Свързване в плазмата, *Clearance* - клирънс, *VolD* - Обем на разпределение,  $\frac{1}{2}$  L - Време на полу-живот, *PeakT* – Пик - време, *PeakC* - Пик концентрация

В анаболния път само малка фракция (1 % - 5 %) от инжектирания 5-FU се трансформира интрацелуларно в цитотоксични съединения. Първият етап е трансформация на 5-FU, която се осъществява в три паралелно протичащи ензимни процеси. Най-малко значение за цитотоксичния ефект има 5-флуоро-2-деоксиуридин монофосфат, който се получава в две последователни ензимни реакции. В другите два процеса на 5-FU трансформация се генерира 5-флуоро-уридин-5- монофосфат , който в две последователни реакции на фосфорилиране се превръща в 5-флуоро-уридин-дифосфат и 5-флуоро-уридин-трифосфат. Последния се конюгира с рибоза или дезоксирибоза в 5-FU нуклеотиди, които са субстрат

на ДНК полимерази. Включени като дефектни тези 5-FU нуклеотиди увреждат необратимо молекулата на ДНК. По-слабо се уврежда молекулата на РНК. Допълнително, но паралелно с това, 5-FU нуклеотидите инхибират необратимо ензима тимидилат синтаза, с което и синтезата на тимин се преустановява.

Повече от 60 години 5-FU е един от основните лекарствени продукти, използвани за системна химиотерапия на някои от най-честите злокачествени тумори като тези на дебелото черво, стомаха, хранопровода, панкреаса, млечната жлеза, главата и шията или за локална химиотерапия на някои дерматози като актинична кератоза, екземи, болест на Bowen, някои кожни онкологични заболявания. При системното прилагане на 5-FU трябва да се има пред вид, че (i) има висока корелация доза / силна токсичност, (ii) има тесен терапевтичен прозорец. Това налага прилагането на 5-FU да бъде провеждано с „терапевтичен лекарствен мониторинг“ (therapeutic drug monitoring, TDM). Предпочитана терапевтична схема е 5-FU да бъде прилаган през 14 дни като i.v. болус инфузия, последвана от продължителна 48 ч i.v. инфузия (De Gramont, A., et al., 1998). С това се постига по-добър терапевтичен резултат, по-ниска обща токсичност и по-дълъг период без прогресия на болестта (prograssion-free survival, PFS). Честотата на терапевтичния ефект (response rate) при монотерапия с 5-FU е в границата от 10 % до 30 % (Petrelli, F., et al., 2012). Това обяснява защо в съвременните терапевтични схеми се предпочитат комбинациите на 5-FU с други цитотоксични лекарства. По-долу са цитирани някои общоприети схеми за комбинирано прилагане на 5-FU.

<i>Абревиация</i>	<i>Лекарствена комбинация</i>	<i>Тумор</i>
FOLFIRI / FLIRI	5-FU - Folinic acid - Irinotecan	CRC
FOLFOX 4	5-FU - Oxaliplatin	CRC
FOLFOX 6	5-FU - Oxaliplatin - Leucovorin	CRC
FOLFIRINOX	5-FU - Irinotecan - Oxaliplatin	CRC
CMF	5-FU - Cyclophosphamide - Methotrexate	BC
MFL	5-FU - Methotrexate - Leucovorin	BC
FEC	5-FU - Epirubicin - Cyclophosphamide	BC
ECF	Epirubicin - Cisplatin - 5-FU	GC, EC

*CRC - коло-ректален карцином, BC - карцином на млечната жлеза,  
GC - стомашен карцином, EC - езофагеален карцином*

Третирането с 5-FU е персонализирано с индивидуализирани дозировки. В European Medicine Agency Updated Joint Assessment Report (EMA, November 22, 2019) се съобщава, че за пери-оперативна химиотерапия при гастро-езофагеален карцином най-общо се прилага схема ECF, в която 5-FU в инфузия е в доза  $200 \text{ mg} / \text{m}^2$  при GC, и в доза от  $200 \text{ mg}$  до  $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$  при EC. В схемите за пери-оперативна химиотерапия при коло-ректален карцином 5-FU в инфузия е в доза от  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$  до максимална доза  $3600 \text{ mg} / \text{m}^2$  и при карцином на панкреаса (в комбинация с фолиева киселина или гемцитабин) 5-FU в инфузия е в доза от  $200 \text{ mg}$  до  $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ . В схемите за пери-оперативна химиотерапия при карцином на млечната жлеза 5-FU в болус инфузия е в доза от  $500 \text{ mg}$  до  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$ .

#### *Токсичност и нежелани лекарствени реакции*

Действието на 5-FU се разпростира както върху туморните, така и върху здравите клетки, което предизвиква доза-зависими токсични промени и нежелани лекарствени реакции (НЛР). Доминиращи са токсичните ефекти върху клетките в костния мозък, стомашно-чревната лигавица и миокарда. Трябва да се отчита факта, че 5-FU практически винаги се прилага в комбинация с други цитотоксични лекарства и затова не винаги може да се докаже със сигурност етиологията на токсичните прояви. Най-честите НЛР са в стомашно-чревния тракт и са проявяват в първите 5 - 7 дни след започване на лечението, като токсична диария, наузеа / vomitus. Това се наблюдава при 50 % до 80 % от пациентите с коло-ректален карцином, като при 30 % от тях токсичността е 3 - 4 степен. В патофизиологията на това усложнение се включва възпалителна реакция в епитела и мукозата в целия храносмилателен тракт (Lee, C., et al., 2014). Втори по честота са хематотоксични НЛР. Те се наблюдават в 61 % от пациентите лекувани с 5-FU и настъпват след 7 до 10 дни след започване на терапията. Манифестират се с неутропения, левкопения, тромбоцитопения, по-рядко с анемия, като в 27 % от тези пациенти проявите на токсичност са 3 - 4 степен (Wilhelm, M., et al., 2016). Честотата на кардио-васкуларните НЛР при прилагане на 5-FU варира от 2 % до 18 % и се проявява със стенокардия, сърцебиене, диспнея и хипотензия. В редки случаи като НЛР са настъпили инфаркт,

аритмия или кардиогенен шок (Sorrentino M. F., et al., 2012). Патофизиологичните механизми на кардиотоксичните прояви при лечение с 5-FU не са напълно изяснени, но се допуска, че спазъм на кръвоносните съдове и кардиомиопатия в резултат на оксидативен стрес са основни патогенетични фактори (Polk, A., et al., 2013). Като НЛР са описани още и неврологични и офталмологични промени и алопеция.

#### А. 2.4.1.2. Capecitabine

Capecitabine (ССВ) е орален флуоропиримидин карбамат и е прекурсор на 5-деокси-5-флуоро-уридин, който е продраг на 5-FU. ССВ има „по-мек“ профил на токсичност и лесен път (*per os*) на приложение. Затова е предпочитан лекарствен продукт за лечение на пациенти, при които няма възможност за инфузионно третиране с 5-FU, или се налага третиране с лекарствени продукти с „по-мек“ профил на токсичност.

#### *Фармакокинетика и фармакодинамика*

След пер-орален прием ССВ се абсорбира бързо, последвано от екстензивна конверсия в клетките на черния дроб. Изследване на пациенти с коло-ректален карцином, които са приемали ССВ след хранене в доза  $1250 \text{ mg} / \text{m}^2$  в продължение на 14 дни установява, че пик-концентрацията в плазмата е  $4.67 \text{ } \mu\text{g} / \text{mL}$  при време за постигане на пик 1.5 часа, ниво на свързване с плазмените протеини 54 % и време за  $\frac{1}{2}$  елиминиране 0.85 hr (Twelves, C., et al., 1999). В черния дроб ССВ се метаболизира от ензима кабоксилестераза-2 в 5-деокси-5-флуоро-цитидин. Той се конвертира от цитидин деаминаза в 5-деокси-5-флуоро-уридин. Последният се превръща в 5-FU от ензима тимидин фосфорилаза. Важна особеност е, че този ензим се намира в туморните клетки в значително по-високи концентрации, отколкото в нормалните клетки. Това обяснява защо прилагането на ССВ резултира в по-високи концентрации на 5-FU в тъканите на тумора. При пациенти с коло-ректален карцином в тъканта на тумора са установени 3.2 пъти по-високи концентрации в сравнение с околните здрави тъкани и 21.4 пъти по-високи отколкото в плазмата. Основни параметри от фармакокинетиката на ССВ са представени в Табл. А.6.

Табл. А.6. Фармакокинетични параметри на Capecitabine  
(Цитирана по Thummel, K. E., et al., 2011)

BioA (%)	ExcrU (%)	BoundP (%)	Clearance (L / hr / m <sup>2</sup> )	VolD (L / m <sup>2</sup> )	½ L (hr)	PeakT (hr)	PeakC (µM)
	3	< 60	145 (34 %)	270	1.3	0.5-1.0	6.6±6.0

*BioA* - бионаличност, *ExcrU* - Екскреция с урината, *BoundP* - Свързване в плазмата, *Clearance* - клирънс, *VolD* - Обем на разпределение, *½ L* - Време на полу-живот, *PeakT* - Пик-време, *PeakC* - Пик концентрация

Показанията за химиотерапия с ССВ са адювантно пост-оперативно третиране на коло-ректален карцином, стомашен карцином, карцином на млечната жлеза след неуспешно лечение с други цитотоксични противотуморни лекарства (протоколи с таксини или антрациклини). Понастоящем ССВ се прилага почти винаги съгласно протоколи за химиотерапия в комбинация с други противотуморни лекарствени продукти. Третирането с ССВ е персонализирано с индивидуализирани дозировки. В European Medicine Agency Updated Joint Assessment Report (EMA, November 22, 2019) се съобщава, че по принцип за химиотерапия на авансирал метастазен карцином на млечната жлеза се прилага два пъти дневно като монотерапия в доза 1250 mg / m<sup>2</sup> в продължение на 14 дни следвани от 7 дни почивка в комбинация с венозна инфузия на доцетаксел в доза 75 mg / m<sup>2</sup> през 3 седмици. За лечение на карциноми на СЧТ се прилага най-общо по схема ECF, в която ССВ е в дози от 800 mg / m<sup>2</sup> до 1000 mg / m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни следвани от 14 дни почивка или в доза 625 mg / m<sup>2</sup> два пъти дневно ако се прилага продължително време. С начална доза 800 mg / m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни следвани от 7 дни почивка се прилага в комбинация в първия ден на лечението с иринотекан в доза 200 mg / m<sup>2</sup>.

#### *Токсичност и нежелани лекарствени реакции*

Токсичните ефекти и НЛР при прилагането на ССВ са аналогични на тези при прилагането на 5-FU, но със значително по-нисък интензитет. Най-честите токсични прояви са диария и миелосупресия. По-характерна за ССВ токсична проява е т. н. „ръка - крак синдром“ (hand - foot syndrome) и се проявява като еритема, десквамация, болка и

парестезия при допир на дланите и стъпалата. Прието е емпирично, че диария, мукозит и миелосупресия се наблюдават по-често при болус инжектиране, отколкото при инфузия, докато „ръка - крак синдром“ се среща по-често при инфузия, отколкото при болус инжектиране (Chabner, B. A., et al., 2011).

#### A.2.4.1.3. 5-Fluorodeoxyuridine (Flouxuridine) и активен аналог

##### 5-Fluorodeoxyuridine monophosphate

5-Fluorodeoxyuridine се прилага за продължителна интрахепатална инфузия в а. hepatica на пациенти с метастазен коло-ректален карцином или на пациенти претърпели хепатална резекция по повод метастази в черния дроб. При третиране в продължение на 14 до 21 дни в интраартериална инфузия с тези лекарства при 40 % до 50 % от пациентите е отчетен добър терапевтичен ефект. В съвременни условия тези лекарствени продукти се прилагат при ограничен брой случаи поради високи риск от застрашаваща живота на пациента билиарна склероза / цироза. Затова при първа проява на НЛР терапията с тях трябва да бъде преустановява (Kemeny, N., et al., 1999).

#### A.2.4.1.4. 5-Fluorocytosine (Flucytosine)

5-Fluorocytosine (Flucytosine, FC) е синтезиран преди повече от 60 години като антимикозен медикамент за пер-орално прилагане,. Този лекарствен продукт *per se* няма антимикозна активност, но приет *per os* от пациенти с микозна инфекция се резорбира лесно от СЧТ и преминава в телесните течности. От там се транспортира чрез цитозин пермеаза във вътрешността на микозните клетки и интрацелуларно се деаминира в 5-FU. Симптоми на тежка 5-FU токсичност могат да бъдат предизвикани у пациенти, при които третирането с FC е на фона на евентуален дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа. На това основание 5-флуороцитозин е включен в този раздел.

#### *Фармакокинетика и фармакодинамика*

5-Fluorocytosine се абсорбира почти изцяло (76 % - 89 %) през лигавицата на СЧТ с обем на разпределение приблизително равен на тоталната телесна течност при минимално свързване с плазмените протеини. След прием на доза от 37.5 mg / kg пиковата плазмена

концентрация е 70 µg / mL до 80 µg / mL и се достига за 1 - 2 часа при време на полу-живот от 3 до 6 часа. 5-Fluorocytosine има ниско молекулно тегло и висока разтворимост във вода и прониква бързо във всички телесни кухини и течности. Приблизително 80 % от приетото количество FC се екскретира в непроменен вид с урината. Бъбречният клирънс на FC е приблизително равен на бъбречния клирънс на креатинина. Плазмените нива на FC следва да се мониторира 2 пъти седмично, особени при пациенти с увредена бъбречна филтрация. Антимикотичната активност на FC се определя от активността на ензима цитозин деаминаза, който превръща неактивния Flucytosine в активен 5-Fluorouracil (Bennett, J. E., 2011). Становището, че цитозин деаминаза е с ниска активност в клетките на бозайници се ревизира, защото е доказано, че бактерии намиращи се нормално в човешкия СЧТ могат да деаминират FC, което обуславя развитието на сериозни токсични ефекти от 5-FU. Специфична индикация за третиране с Flucytosine са тежки системни микозни инфекции. Такива са криптококциози, вкл. менингит, кандидиази, вкл. кандидемия, кандидурия, дисеминирана кандидиаза, хромомиози, вкл. хромобластмиаза, редки форми на аспергилоза. Дозировките варират от 100 mg / kg до 200 mg / kg, разпределени в 3 - 4 приема. Препоръчва се редовно два пъти седмично мониториране на FC концентрация в серума като оптималните терапевтични стойности са от 35 µg / mL до 70 µg / mL.

#### *Токсичност и нежелани лекарствени реакции*

Като токсични ефекти и НЛР при прилагане на FC са описани миелосупресия с левкопения и тромбоцитопения, хепатотоксичност с елевация на чернодробните трансаминзи. Токсичните усложнения при терапията с FC са подобни на токсичните ефекти при терапията с 5-FU. Като НЛР са описани гадене, повръщане, диария. Трябва да се има пред вид, че антимикозното лечение е продължително и това изисква редовно да бъде мониторирано нивото на FC в кръвта.

#### A.2.4.2. Други цитотоксични противотуморни лекарствени продукти

Химиотерапията на онкологичните заболявания понастоящем най-често представлява мултикомпонентна терапия, включваща няколко цитотоксични противотуморни

лекарствени продукти. Пациентите рекрутирани за представените тук изследвания бяха третираны с мултикомпонентни схеми на лечение, в които освен 5-FU и Capecitabine, може да бъдат включени Oxaliplatin, Irinotecan, Lonsurf и други, или лекарства за таргетни терапия. Тук са представени по-подробно някои от прилаганите от нас за химиотерапия на напреднал КРК други цитотоксични лекарствени продукти.

#### A.2.4.2.1. Oxaliplatin

Oxaliplatin (ОХР) е синтезирано в Япония платиново производно от трето поколение в групата на алкилиращите цитотоксични средства (фазово неспецифични). По-късно този лекарствен продукт е разрешен за употреба в Европа като по-малко токсична и по-ефективна алтернатива на Cisplatin (Janjan, N. A., 2010). Oxaliplatin инхибира репликацията и транскрипцията на ДНК чрез образуване на аддукти между две съседни бази гуанини или гуанин - аденин (Arango, D., et al., 2004). Повечето карциномни клетъчни линии са чувствителни спрямо ОХР и показват синергична зависимост от 5-FU (Van Der Pool, H. A., et al., 2011). Точният механизъм на този синергизъм не е изяснен, но експериментални данни показват, че ОХР може да понижи или потисне ензимната активност на дихидропиримидин дехидрогеназата и така да забави катаболизма на 5-FU (Alcindor, T., Beauger, N., 2011, Fischel, J. L., et al., 2002). Клинични данни са показали, че самостоятелна химиотерапия с 5-FU при болни с КРК намалява риска от летален изход за пациентите във II стадий на болестта с 3 % - 5 % и с 10 % - 15 % за пациентите в III стадий на болестта (Park, I. J., et al., 2009). Когато терапията е суплементирана с ОХР риска от летален изход за пациентите в III стадий на болестта намалява с 15 % - 20 % (Allegra, C. J., et al., 2011, Andre, T., et al., 2009, Wolmark, N., et al., 2005, Haller, D., et al., 2011). Данни от двете клинични проучвания MOSAIC и NSABP C-07 показаха по-голяма полза от адювантното приложение на комбинацията 5-FU / ОХР, познати като FOLFOX и FLOX (Allegra, C. J., et al., 2011, Andre, T., et al., 2009). В случаите когато третиране с ОХР е противопоказано, експертната ESMO група препоръчва (I ниво на доказателственост и степен А на препоръчителност) химиотерапия с 5-FU или Capecitabine (Labianca, R., et al., 2013). Страничните ефекти на ОХР се различават в известна степен от тези на другите платинови съединения, когато е в комбинация с 5-FU и / или leucovorin, като индуцира по-слабо изразени нефротоксичност, ототоксичност и алопеция (El-Shami, K., et al., 2011,

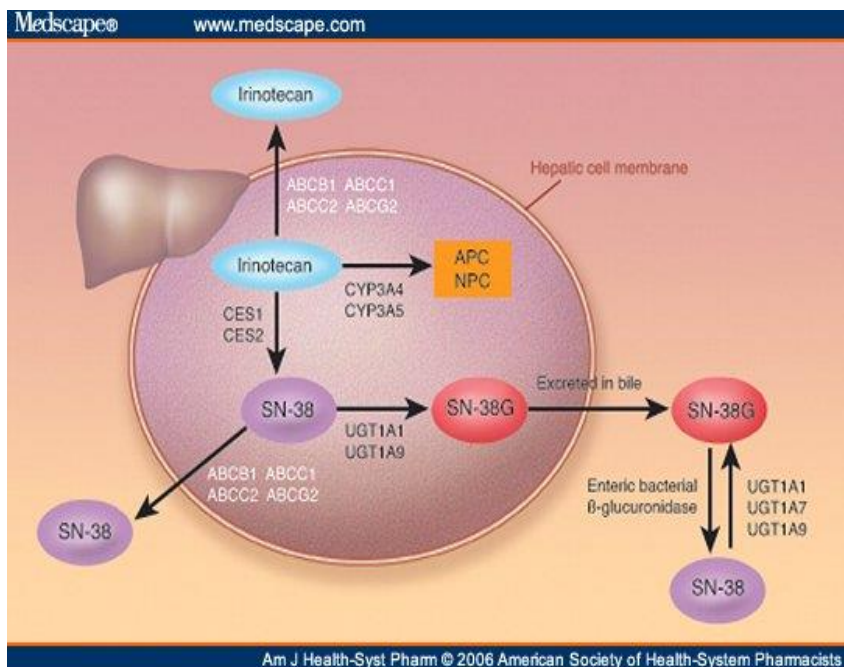
Raymond, E., et al., 1998). Oxaliplatin предизвиква умерена миелотоксичност, но по-силна от тази на cisplatin (Alcindor, T., Beauger, N., 2011). Типична и най-често срещана НЛР при лечение с ОХР е периферна невропатия, проявена в остра и хронична форма. Острата форма е обратима, преходна по време на, или малко след инфузията на ОХР, и се характеризира с парестезии и дизестезии на ръцете, краката и периоралната област с контрактура на челюстта. Тези симптоми могат да бъдат студово-индуцирани и се засилват при продължително или многократно прилагане. Описан е синдром на фаринголарингеална дизестезия с усещане на апнеа, без да има обективни доказателства за дихателен дистрес (Alcindor, T., Beauger, N., 2011, Grimm, S. A., Deangelis, L. M., 2008). При около 15 % от пациентите може да се появи периферна кумулативна доза - зависима ( $800 \text{ mg} / \text{m}^2$ ) дизестезия след няколко месеци на лечение с ОХР. След преустановяване на третирането много от пациентите се възстановяват във време на 18 месеца (Alcindor, T., Beauger, N., 2011, El-Shami, K., et al., 2011). Счита се, че натрупването на платинови съединения в клетките на гръбначно - мозъчните ганглии причинява атрофия и митохондриална дисфункция (Alcindor, T., Beauger, N., 2011, Cavaletti, G., et al., 2001).

#### A.2.4.2.2. Irinotecan

Irinotecan (IRT) е един от основните лекарствени продукти използвани за лечение на солидни тумори, вкл. КРК. За първи път е разрешен през 1996 г в САЩ за лечение на метастатичен КРК, който е резистентен на 5-FU (Fujita, K., et al., 2015). IRT-хидрохлорид аналог на camptotecin, алкалоид изолиран от дървото *Camptotheca acuminata*. По механизъм на действие IRT е от групата химиотерапевтични лекарства топоизомеразни инхибитори, взаимодействащи с ензимите топоизомераза I и II, които контролират измененията в структурата (3D), репликацията и транскрипцията на ДНК (Fujita, K., et al., 2015, Muggia, F. M., et al., 1996). Топоизомераза-I генерира едноверижни прекъсвания в ДНК като предпазва от свръхспирализация, а топоизомераза-II генерира двойно - верижни разкъсвания и по този начин възпрепятства лигирането на ДНК по време на клетъчния цикъл, което води до апоптоза (Tung, O. Y., 2019). Инхибитори на топоизомераза-I са irinotecan, topotecan и camptotecin, а инхибитори на топоизомераза-II са etoposid, doxorubicin и epirubicin (Kuroda, S., et al., 2014) .

Фиг. А.5. Хепатален път на метаболизация на Irinotecan

(Цитирана по Am. Soc. Health-Syst. Pharmacists, 2006)



Irinotecan е т.н. *prodrug* и се метаболизира в хепаталния път от карбоксилестераза до метаболита на лекарството SN-38. Последният е много по-силен инхибитор на топоизомераза-I и определя ефикасността и токсичността. Схемата на Фиг. А.5. показва в детайли хепаталния път за метаболизъм на IRT. Между-индивидуалните вариации на IRT-клирънс са 30 %, и са значително повече (80 %) в SN-38 клирънс. Тези промени се свързват с активността на ензима UGT1 A1, който основно глюкоронира ендогенния билирубин и SN-38. Допълнителен TA динуклеотид в промотора на UGT1 A1 ген води до вариант на алела UGT1 A1\*28. Лица с UGT1 A1\*28 / \*28 хомозиготен генотип за този алел (синдром на Гилбърт) имат ензимна активност намалена до 30 %. За тях е вероятно да развият тежка IRT токсичност с проявени миелосупресия и диария (Paez, D., 2019). Генетичният анализ дава възможност да бъде предвидена степента на токсичност и оптимизирани / персонализирани IRT дозите. Клинични изпитвания фаза I с повишаване на дозите показват, че див тип UGT1 A1 и хетерозиготни пациенти могат да понесат значително по-високи дози IRT от стандартно приетата дозировка (Marcuello, E., et al.,

2011). Рискът от тежка токсичност може да бъде намален при UGT1 A1\*28 хомозиготни лица, но това не може да предотврати всички прояви на токсичност. Генетичният UGT1 A1 анализ все още не е рутинна практика както порди икономически съображения, така и поради вариации в други метаболизма каскади (UGT1 A изоензими, карбоксилестерази, CYP3 A и АТР касетни транспортери (Paez, D., 2019, Tung, O. Y., 2019). Irinotecan е одобрен като терапия от първа линия, когато се използва в комбинация с 5-FU и leucovorin (FOLFIRI ) с таргетна терапия (bevacizumab или cetuximab).

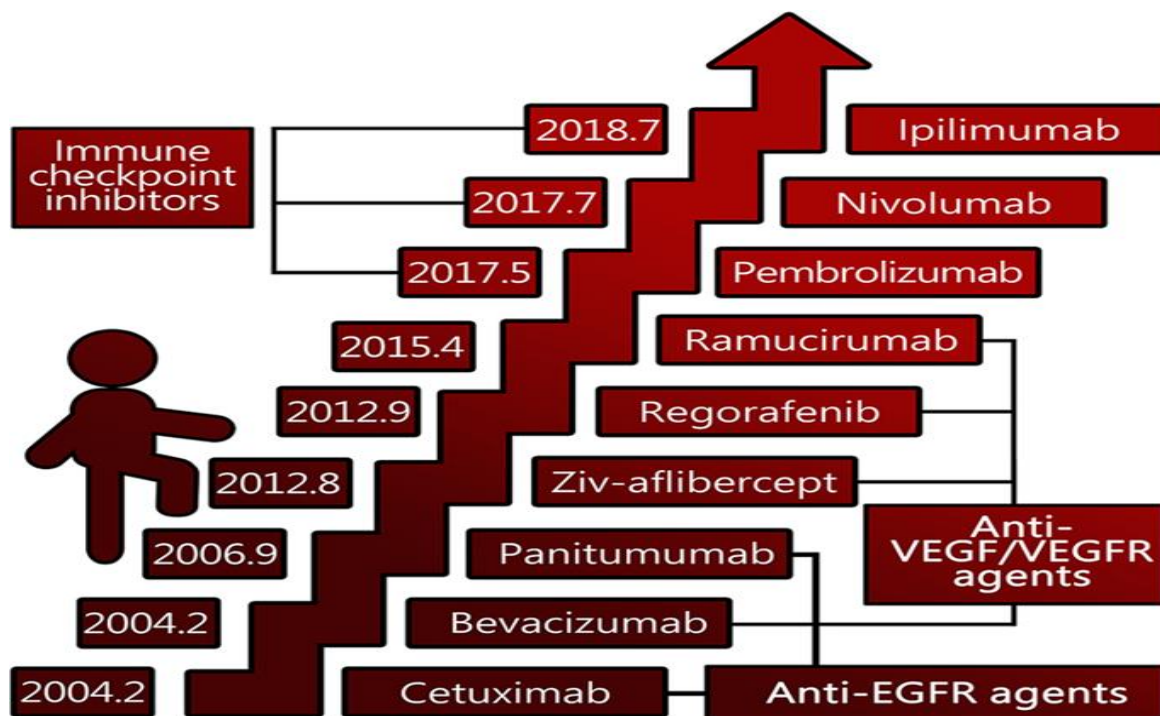
#### A.2.4.2.3. Lonsurf

Lonsurf е комбинация на trifluridine (тимидин - базиран нуклеозиден аналог) и tipiracil (мощен тимидин фосфорилаза - инхибитор), потискащ пролиферацията на карциномните клетки като повлиява ДНК синтезата. Tipiracil увеличава експозицията на trifluridine, като инхибира неговия метаболизъм от ензима тимидин фосфорилаза. В рандомизирано проучване RE COURSE III (фаза III) с 800 лица от три различни географски райони е установено, че Lonsurf увеличава с 18 месеца средната обща преживяемост в сравнение с плацебо третираните лица (Tung, O. Y., 2019, 2019; Raedler, L. A., 2016).

#### A.2.5. Таргетна химиотерапия

Таргетната терапия (ТХТ) атакува директно клетките на тумора като инхибира клетъчната пролиферация, диференциация и миграция. Тази терапия повлиява локалните кръвоносни съдове и имунните клетки в тумора, с което възпрепятства растежа и имунна реакция (Хие, Y., et al., 2020). Известно е, че моноклоналните антитела или малките таргетни молекули нямат висока ефективност, ако са приложени в монотерапия на солидни тумори. Когато подобни лекарствени продукти (transtuzumab, bevacizumab) се комбинират с цитотоксични лекарства в един ранен стадий на заболяването, анти туморната терапия става много по-ефективна (Romond, E. H., et al., 2005). Същевременно с това се потиска от една страна токсичността на химиотерапевтичните лекарства чрез прилагане на нови анти-наузеа и колония-стимулиращи лекарства, и се превъзмогва от друга страна появата на резистентност към цитотоксичните лекарства чрез нормализиране на дейността на сърдечно-съдовата система, инициране на апоптоза и потискане на някои индуцирани процеси в каскадите на растежните фактори (Batchelor, T. A., et al., 2007).

Фиг. А.6. Таргетна терапия: Еволюция по време и по механизми на действие  
(Цитирана от Xie, Y., et al., 2020)



Фигурата показва, че в последните две десетилетия научните изследвания са довели до изясняване на основни механизми на действие на субстанции с таргетно антитуморно действие и значителен терапевтичен потенциал, което е довело до стремителното развитие на таргетната терапия на онкологичните заболявания. За таргетна терапия на КРК до сега са одобрени над десет лекарствени продукти. Някои от най-често прилаганите лекарства от тази група са цитирани в Табл. А.8.

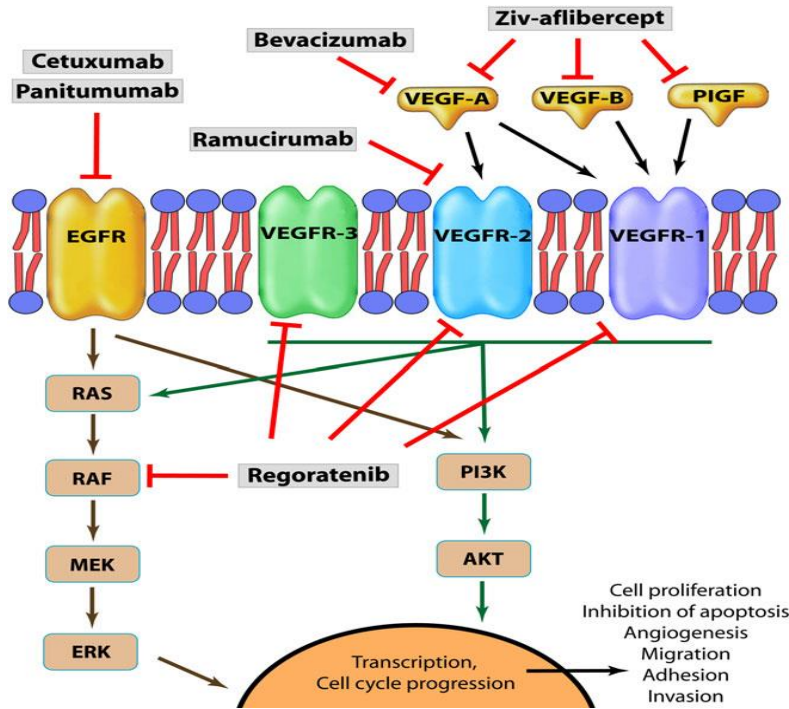
Табл. А.7. Лекарствени продукти за онкологична таргетна терапия  
(Цитирана по Raedler, L. A., 2016)

Клас	Лекарствен продукт	Път на въвеждане
VEGF инхибитори	Bevacizumab	Интравенозен
	Ramucirumab	Интравенозен

Клас	Лекарствен продукт	Път на въвеждане
EGFR инхибитори	Ziv-aflibercept	Интравенозен
	Cetuxumab	Интравенозен
	Panitumumab	Интравенозен
Киназни инхибитори	Regoratenib	Перорален

EGFR (рецептор на епидермален растежен фактор) е трансмембранен рецептор на тирозин киназа, която регулира специфична серин / треонин протеин киназа (АКТ), JNK и митоген - активирана протеин киназа (МАРК) / ERK сигналните пътища и е отговорен за ДНК синтеза, клетъчната пролиферация, апоптозата и миграция. Свърхекспресията на EGFR е свързана с прогресия на тумора при различни видове карцином, вкл. КРК. Клинични наблюдения показват, че 35 % от KRAS екзон-2 див тип и 25 % от EGFR - отрицателни пациенти са отговорили на терапията с Cetuxumab, Panitumumab за блокиране на EGFR с моноклонални антитела (Tung, O. Y., 2019, 2019). Съдовият ендотелен фактор на растежа (VEGF) контролира ангиогенезата. Свърхекспресията на VEGF води до туморна прогресия и метастази, и до по-къса обща преживяемост на пациентите. Понастоящем за лечение на КРК се прилагат три EGFR инхибитори: Ramucirumab (таргет VEGF-A рецептор), Ziv-aflibercept (таргет P1GF, VEGF-A, VEGF-B), Bevacizumab (таргет VEGF-A (Фиг. А.7.). Regoratenib е тирозин поли-киназа инхибитор, който инхибира VEGF1, VEGF-2, VEGF-3, PDGFR, FGF и потиска ангиогенезата, и инхибира KIT, RET, RAF-1, BRAF и потиска онкогенезата (Sekhon, N., et al., 2017). Симплифицирана схема на механизма на действие на някои тирозин киназа инхибитори е представена по-долу.

Фиг. А.7. Механизъм на действие на някои лекарствени продукти прилагани за таргетна терапия



*EGFR - рецептор на епидермален растежен фактор, PlGF - плацентарен растежен фактор, VEGF - съдов ендотелен растежен фактор*

Ефикасността на таргетната терапия се определя в значителна степен от използването на специфични молекулни биомаркери. Понастоящем най-добрия начин за преценка дали даден пациент с метастазен КРК ще отговори на лечението с EGFR-инхибитори е тест за определени активиращи мутации на RAS. Такива мутации са открити в 30 % до 40% от пациентите. Проучванията показаха, че болни с RAS мутации не отговят на лечение с Cetuxumab или Panitumumab. Затова е наложително преди започване на таргетната терапия пациентите да бъдат изследвани за RAS мутации. Това ще даде възможност да бъде подбрана адекватна терапевтична схема. По-долу е представена примерна схема на таргетна терапия и съответен биомаркер при пациенти с метастазен колоректален карцином.

## ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

## БИОМАРКЕР

Bevacizumab + хемотерапия	VEGFR-2
Bevacizumab / Cetuxumab + FOLFIRI	BRAF, PIK3K, RAS див тип мКРК
Bevacizumab, Cetuxumab + Irinotecan	KRAS див тип, Irinotecan-резистент
Cetuxumab + FOLFIRI / mFOLFOX6	ERCC1
Cetuxumab или Panitumumab	EGFR III
Panitumumab + FOLFIRI	RAS, BRAF див тип мКРК
Regoratenib	[18F] FLT-PET
Regoratenib	RAS авансирал КРК
Ziv-aflibercept	Cytokines, angiogenic factors

*[18F] FLT-PET, 3'-deoxy-3'- 18F-fluorothymidine ПЕТ*

### *Имунни checkpoint инхибитори*

През 2018 г FDA одобрява имунотерапия на мКРК с Ipilimumab, Pembrolizumab или Nivolumab. Това е ново направление в лечението на редица локализации на КРК, но засега у нас тази имунотерапия не се реимбурсира. Известно е, че туморните клетки понижават активността на Т-клетките и избягват имунната регулация. *Checkpoint* блокада чрез моноклонални антитела реактивира Т-клетките и възстановяват тяхната анти-туморна активност. Ipilimumab, Nivolumab и Pembrolizumab са високо селективни хумнизираны моноклонални IgG4-антитела, които блокират PD-1 рецептора експресиран на повърхността на Т-лимфоцитите (Sekhon, N., et al., 2017).

### А.3. Дихидропиримидин дехидрогеназа (Dihydropyrimidine dehydrogenase)

Метаболитната инактивация на 5-FU се осъществява в много тъкани, като доминира хепаталния път на деградация. Инактивирането се осъществява чрез редукция на пиримидиновия пръстен в молекулата на 5-FU, при което се генерира 5-флуоро-5,6-дихидроурацил, представляващ метаболит от първи ред в метаболитната каскада на 5-FU. Процесът се катализира от дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD). Ензимът е

локализиран главно в хепатоцитите и в по-малка степен се намира в интестиналния епител, клетките на тумора и в други тъкани (Chabner, B. A. et al., 2011).

#### А.3.1. Дефицит на DPD ензимна активност

Антиметаболитният ефект на 5-FU се проявява не само срещу туморните, но и срещу здрави бързо делящи се клетки. Този убиквитерно действие води до доза-зависимост на различни по степен и прояви цитотоксични ефекти. Ключова роля за развитието на терапевтичен и / или цитотоксичен ефект на 5-FU играе DPD. След i.v. въвеждане на 5-FU малка част от лекарствения продукт (5-20 %) се екскретира непроменена с урината в продължение на 6 часа. Останалата част от цялото количество инжектиран 5-FU се метаболизира преимуществено в черния дроб. Приема се, че 80-85 % от въведеното количество 5-FU са подложени на метаболитно процесирание от DPD. Понижената активност / дефицит на ензима е основният модулатор на плазмените нива на 5-FU и предизвиканите от това токсични ефекти. Свързаните с дефицит / липса на DPD ензимна активност токсичност и нежелани реакции на 5-FU се характеризират с бързо начало (по-малко от 21 дни след първото третиране) и тежка клинична картина. Първите съобщения за висока 5-FU токсичност при DPD дефицит са публикувани преди повече от 3 десетилетия (Diasio, R. B., et al., 1988, Milano, G., Etienne, M.C., 1994, Gonzelez, F. J., Fernandez-Salguero, P., 1995). До сега обаче няма предложения за ефикасни подходи за минимизиране на висока 5-FU токсичност при DPD дефицит. Едва напоследък започна дебат за приемането на критерии и изработване и алгоритми на поведение при използването на терапевтични схеми, които включват прилагането на пиримидинови аналози. Схема на анаболизма и катаболизма на 5-FU е представена на Фиг. А.8.

Фигура А.8. Схема на метаболизъм и катаболизъм на 5-FU

*(Цитирана от EMA, November 22, 2019)*

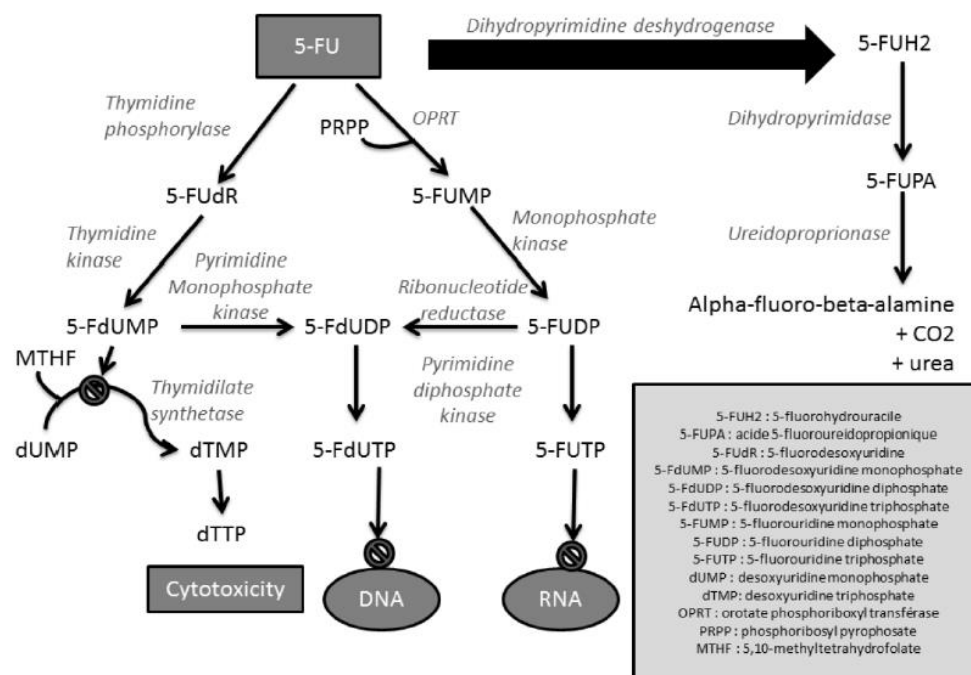


Fig. (1). Metabolism and anabolism of 5-FluoroUracil.

5-UH2 - 5-fluorohydrouracil, 5-FUPA - Fluororeidopropionique, 5-FUdR - 5-Fluorodesoxyuridine, 5-FdUDP - 5-Fluorodesoxyuridine monophosphate, 5-FdUDP - 5-Fluorodesoxyuridine diphosphate, 5-FdUTP - 5-Fluorodesoxyuridine triphosphate, 5-FUMP – 5-Fluorouridine monophosphate, 5-FUDP - 5-Fluorouridine diphosphate, 5-FUMTP – 5-Fluorouridine triphosphate, dUMP - Desoxyuridine monophosphate, dTMP - Desoxyuridine triphosphate, OPRT - Orotate phosphoribosyl transferase, PRPP - pyrophosphatase, MTHF - 5,10 - Methyltetrahydrofolate

Характерна особеност на DPD е значителната варибилност на ензимната активност. Това може да варира от относителен дефицит до почти пълна липса на активност, което е свързано главно с полиморфизъм на DPYD гена, който кодира синтеза на DPD (дихидропиримидин дехидрогеназа). DPYD гена съдържа 23 екзони разположени на 950 kb върху хромозома 1p22. Понастоящем са описани повече от 160 отделни варианти на нуклеотиден полиморфизъм, който могат да предизвикат понижена или напълно липсваща активност на ензима (Meulendijks, D. et al., 2015). Известно е, че някои хомозиготни или хетерозиготни мутации в определени локуси на DPYD гена могат да доведат до пълна или почти пълна липса на ензимна активност. Като такива са идентифицирани следните четири локуса: с.1905+1G>A познат като DPYD\*2A, с.1679T>G познат като DPYD\*13, с.2846 A>T и с.1236G>A / HarpB3 (Van Kuilenburg, A. B., et al., 2000, Terrazzino, S., et al.,

2013, Froelich, T. K., et al., 2015). Съществуват убедителни данни, че при пациенти с цитираните хетерозиготни мутации на DPYD съществува значителен риск от тежка токсичност при третиране с флуоропиримидини (Mercier, C., Ciccolini, J. 2006, Leung, W. C., Chan, A. L. F., 2015, Deenen, M. J., et al., 2016, Amstutz, U., et al., 2018).

Популационната честотата в бялата раса за DPYD\*2A е 1 %, за с.2846 A>T е 2.6-6.3 %, за с.1236G>A/HarpB3 е 0.07 % и за DPYD\*13 е 0.07-0.1 % (Institut national du Cancer, 2018).

Емпирични данни показват, че дефицита в активността на DPD е по-силен когато мутациите са в DPYD\*2A и DPYD\*13, отколкото при другите две мутации на DPYD. Факт е обаче, че броя на пациентите, които са носители на DPYD мутациите, отговорни за понижената DPD активност, респ. 5-FU цитотоксичност, е значително по-малък от броя на пациентите, които показват токсични реакции. От друга страна само около 50-80 % от носителите на DPYD мутации, отговорни за дефицит / липса на DPD активност, развиват цитотоксичност, дължаща се на флуоропиримидини. Това може да показва, както че и други алели в DPYD може да допринасят за токсичността, така и че е възможно да настъпи компенсация чрез други мутации на гена. Допуска се, че и други генетични варианти (Zhang, X., et al. 2006, Loganayagam, A., et al., 2013, Rosmarin, D., et al., 2015) и епигенетични регулатори (Ezzeldin, H., et al., 2005) могат да допринасят за токсичните нежелани реакции при терапия с флуоропиримидини. DPD активността показва значителна циркадиална ритмика, възрастови, полови, етнически, доза / път на въвеждане и други за сега недостатъчно прецизирани зависимости (Harris, B., et al., 1990, Jacobs, B. A., et al., 2016). Честотата на основните DPYD варианти в популацията и в кохортата на пациентите с флуоропиримидинова терапия в Европейската раса е представена на Табл. А.8.

Табл. А.8. Честота на основните DPYD варианти в Европейската раса  
(Цитирана по Lorient, M. A., et al., 2018)

DPYD вариант	Честота в популация	Пропорция на носителите		Брой носители на 100 000 пациенти	
		хТ-3	хМ-3	хТ-3	хМ-3

DPYD* 2A	0.8 %	1.5 %	0.01 %	1500	10
DPYD* 13	0.1 %	0.2 %	0.0001 %	200	0.1
c.2846A>T	0.6 %	1.0 %	0.004 %	1000	4
НарВ3	2.4 %	4.6 %	0.06 %	4600	60

*хм-3 - хомозиготни, хт-3 - хетерозиготни*

### А.3.2. Скрининг за верифициране на съществуващ дефицит / липса на DPD ензимна активност

В последните няколко години актуална стана задачата да бъдат изготвени и предложени като общовалидни директиви (guidelines) за клиничната практика (Sistonen, J., et al., 2014). През Април 2018 година Групата по Клинична Фармакология в Онкологията (Group of Clinical Pharmacology on Oncology, GСPO) препоръча преди започване на терапия с 5-FU да бъдат предприемани следните действия: 1) Скрининг за DPD дефицит преди прилагане на 5-FU или Capecitabine, 2) Фенотипен скрининг на DPD като се изследва нивото на uracil в плазмата, при възможност квантифициране на отношението dihydrouracil / uracil, и генотипизиране на DPYD по мутациите \*2A, \*13, p.D949V и НарВ3, 3) редуциране на началната доза 5-FU в съответствие със DPD статуса (Loriot, M. A., et al., 2018). Предложена е скала, по която да бъде оценявана DPD активността, респ. установена дозировката на флуоропиримидините (Lunenburg, C. et al., 2016). Резюмирани данните са представени на Табл. А.9.

Табл. А.9. Квантифициране на DPD ензимна активност

DPD активност	Нормална	Дефицитна	Липсваща
Коефициент	1.0	0.5	0

Фенотипизиране на DPD активността може да бъде направено като се сумират коефициентите на два DPYD варианта плюс коефициента на вариант с най-ниска активност (Van Kuilenburg, A. B., et al., 2016). Резюмирани данните са представени на Табл. А.10.

Табл. А.10. Вероятностно DPD фенотипизиране, детерминирано чрез DPYD генотипизиране

DPD фенотип	DPYD нормален метаболизатор	DPYD среден метаболизатор	DPYD лош метаболизатор
Коефициент	2.0	1.0 или 1.5	0 или 0.5
Доза 5-FU	Не се редуцира	Редуцира се с 25 % до 50 %	Не се прилага

През 2018 година Institut national du Cancer провежда широко-мащабно фенотипизиране включващо 38863 рекрутирани пациенти (INCA, December 2018). Резултатите показват, че 3500 пациенти (9.4 %) имат частичен DPD дефицит. В тази кохорта пациенти тотална липса на DPD ензимна активност е установена в 31 пациенти (0.08 %).

Директивата на Нидерландската Фармацевтична Асоциация предлага да бъдат взети предвид следните препоръки за поведение при започване на химиотерапия с флуоропиримидини: при DPD активност НУЛА има много високо ниво на риск за тежка, потенциално фатална токсичност. Стандартна дозировка на 5-FU може да се окаже свръхдоза с коефициент 100. Препоръчва алтернативна химиотерапия. При DPD активност 0.5 има високо ниво на риск за тежка или за потенциално фатална токсичност. Стандартна дозировка на 5-FU може да бъде свръхдоза. Препоръчва начална терапия с 25 % стандартна доза или алтернативна химиотерапия. При DPD активност 1.0 има високо ниво на риск за значителна или за потенциално фатална токсичност. Стандартна дозировка на 5-FU може да бъде свръхдоза. Препоръчва начална терапия с 50 % стандартна доза. При DPD активност 1.5 има високо ниво на риск за значителна или за потенциално фатална токсичност. Стандартна дозировка на 5-FU може да бъде свръхдоза.

Препоръчва начална терапия със 75 % стандартна доза. ЕМА отбелязва, че в България има становище относно нивото на DPD активност при химиотерапия с флуоропиримидини, но е с много условна и пожелателна формулировка. Подобно дефинирани директиви за изследване на нивото на DPD активност преди химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти имат пожелателно, но не и задължително значение в Германия, Нидерландия, Норвегия, а след 2017 година са въведени като задължителни във Франция (ЕМА, 2019). Основната причина за това поведение е, че наличните до сега данни от клинични проучвания са недостатъчни за прецизиране на критерии и изработване на препоръки, които да станат общоприети в онкологичната практика.

#### A.3.3. Методология за верифициране на съществуващ дефицит / липса на DPD ензимна активност

Понастоящем се прилагат два метода за установяване на DPD статуса на лице, на което е предвидена терапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти: А) анализ на генотипа, който доказва наличие на DPYD варианти, предизвикващи дефицит / липса на DPD ензимна активност, В) анализ на фенотипа, който определя директно DPD ензимна активност чрез измерване на плазмената концентрация на uracil (Meulendijks, D., et al., 2017) и / или на отношението dihydrouracil / uracil (Ciccolini, J., et al., 2018). Предложена е симплифицирана скала за анализ на отношението dihydrouracil / uracil в клинични условия (Boisdron-Celle, M., et al., 2017). Съгласно тази скала, при отношение над 6 дозировката на 5-FU остава стандартната, при отношение от 6 до 3 дозировката на 5-FU трябва да се понижава с 50 % от стандартната и се планира индивидуален план за фармакокинетичен контрол, при отношение от 3 до 1.5 дозировката на 5-FU се понижава със 70 % от стандартната с индивидуален фармакокинетичен контрол, а при отношение под 1.5 не се препоръчва прилагане на 5-FU или, ако то е неизбежно дозировката се намалява с 80 % от стандартната. За сега обаче, все още няма единно становище за това кой от двата подхода е по-подходящ. При тези обстоятелства през 2014 година Френският Институт за Рака (Institut national du Cancer, INCA) започва 3-годишна клинична изследователска програма (FUSAFE, 2015-2017) за разработване на препоръки за установяване на съществуващ DPD дефицит / липса. Становището е, че и двата метода, т. е. генотипизиране и фенотипизиране, трябва да бъдат препоръчани с оглед на техните специфичност,

чувствителност и клинична приложимост. Финалната версия на препоръките е публикувана в 2018 година със следните заключения: (i) Фенотипизирането е метод на „златен стандарт“ за избягване на ранна и сериозна токсичност, (ii) Пред вид на технологичните постижения в тази област фенотипизирането е предпочитан метод за клиничната практика, (iii) Генотипизирането е по-лесен метод за клиниката, но е трудно приложим като рутинен метод за верифициране на дефицит / липса на DPD ензимна активност, (iv) Фенотипизирането е по-чувствителен метод за установяване на дефицит / липса на DPD ензимна активност (Institut national du Cancer, INCA December 2018, Lorient, M. A., et al., 2018). Най-доброто решение е комбиниране на тези два метода, но реално това се оказва почти неосъществимо.

Установяване на плазмени нива на uracil над 150 ng / mL са индикация за тотален DPD дефицит, свързан с висок риск за много тежка флуоропиримидинова токсичност.

Плазмени нива на uracil, които са над 16 ng / mL и под 150 ng / mL са индикация за частичен DPD дефицит свързан с повишен риск за флуоропиримидинова токсичност. Тъй като плазмените нива на uracil са много вариабилни, дефинираният праг за абсолютна недопустимост на терапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти се приема да бъде 150 ng / ml (Beumer, J. H., et al., 2019). Алтернативен метод за верифициране на DPD дефицит / липса на активност е определяне на DPD ензимната активност в мононуклеарни клетки (лимфоцити, неутрофили) от периферна кръв (Fleming, R. A., et al., 1992, Lu, Z., et al., 1993). Независимо, че метода е квалифициран като „златен“ стандарт за фенотипен метод той не е рутинно прилаган поради високите разходи „цена - време - труд“.

Пресметнатата „Площ под кривата“ (AUC) се счита за високо информативен фармакокинетичен показател, който най-адекватно може да кореспондира с 5-FU ефективност / токсичност. Препоръчва се при продължително i. v. въвеждане на 5-FU да бъде извършван постоянен фармакокинетичен контрол на дозирането и терапевтичния мониторинг на лекарствения продукт. Клиничните данни показват, че при тези условия се потенцира терапевтичното и се отслабва токсичното действие на 5-FU. Клиничният опит показва, че таргетните стойности на AUC, които ще верифицират ефективността на терапията с 5-FU са от 20 mg x h / L до 30 mg x h / L. Примерна скала за изменения на AUC и кореспондиращи промени в дозировката е представено на Табл. А. 3. 4.

(EMA November 22, 2019). Дозировки на 5-FU в границите от 291 mg / m<sup>2</sup> до 727 mg / m<sup>2</sup>

осигуряват оптимални AUC стойности в терапевтичния диапазон от 20 mg x h / L до 30 mg x h / L.

Таблица А.11. AUC детерминирани изменения на дозировката на 5-FU

AUC (mg x h / L)	Доза (mg / m <sup>2</sup> )
> 40	727 ↓
37 - 39	582 ↓
34 - 36	436 ↓
31 - 33	291 ↓
<b>20 - 30</b>	<b>Стандартна</b>
17 - 19	291 ↑
14 - 16	436 ↑
11 - 13	582 ↑
0 - 10	727 ↑
↑ - <i>инкремент</i> ,	↓ - <i>декремент</i>

А.3.4. Икономически анализ на реактивно vs. проспективно тестване на DPD дефицит / липса на ензимна активност

Терапията с флуоропиримидинови лекарствени продукти се прилага на милиони пациенти

със злокачествени тумори. При Европейската раса тотален дефицит на DPD активност се наблюдава при 0.01 % - 0.5 % от популацията. За пациенти с такъв дефицит съществува висок риск за живот-застрашаващи или фатални токсични прояви при започване на терапия с флуоропиримидини. Частичен дефицит на DPD активност се наблюдава при 3 % - 8 % от популацията. За пациенти с такъв дефицит съществува увеличен риск за тежки или потенциално живот-застрашаващи токсични прояви при започване на терапия с флуоропиримидини. В тези условия с риск за тежка до фатална токсичност може да бъдат хиляди пациенти. Това прави наложително гено- и фенотипизиране на пациентите, на които предстои лечение с флуоропиримидинови лекарствени продукти. През 2017 година в САЩ е проведено проучване между зависимостта на DPYD\* 2A мутациите (около 1 %) и вероятността за развитие на токсичност от 5-та степен (летален изход) към 5-FU. Установено е, че за да се превантира един смъртен изход от токсичност в тази кохорта от пациенти към 5-FU трябва да бъде проведено генотипизиране за DPYD\* 2A мутации на 1000 пациенти. При цена на генотипизиране за DPYD\* 2A на един пациент от 82 долара разходите за предотвратяване на 1 смъртен изход от токсичност към 5-FU ще възлизат на 82 000 долара, което на фона на другите медицински процедури и тестове са много приемливи разходи.

Проспективното тестиране за DPYD мутации за сега не е рутинна практика поради икономически съображения и отсъствието на ясни указания (guidelines) за дозовите схеми при пациенти с установен DPD дефицит. През 2018 година в Ирландия е проведен икономически анализ цена / ефективност на лечението на 134 пациенти, получаващи първа линия терапия с 5-FU в продължение на 3 години. В тази група 30 пациенти (23 %) са развили 3 / 4 степен токсичност, като при 17 % от тях (5 пациенти) са доказани DPYD мутации. Разходите за хоспитализация на пациентите с DPYD мутации са 232 061 Евро, докато разходите за евентуално проспективно тестиране за DPYD мутации на всички 134 пациенти биха били 23 718 Евро. Изводът от този клинично-икономически анализ е, че проспективното тестиране има многократно по-добър коефициент цена - ефективност. При условие, че лечението с 5-FU се характеризира с развитие на висока токсичност и опасни нежелани лекарствени реакции, прилагането на лекарствен мониторинг е оправдано както от медицински, така и от финансово-икономически аспекти и трябва без съмнение да бъде фаворизирано.

## А.4. Свободни радикали, активни форми на кислорода и оксидативен стрес

### А.4.1. Свободни радикали

Една от общо приетите дефиниции за свободните радикали (СР) е, че това са самостоятелно съществуващи химични субекти (атоми, йони, части от молекули или цели молекули), които притежават най-малко един, а може и повече несдвоени електрони във външните си електронни орбитали. Отличаващи свойства за СР са висока реактивоспособност и активно взаимодействие с магнитни полета. Основните химични реакции, свързани с генерирането на СР са: (i) Хомолитично разцепване на ковалентни връзки, (ii) Едно-електронни редокс-процеси, (iii) Преход на молекули от основно във възбудено състояние в резултат на поглъщане на енергия, (iv) Обменни химични реакции, при които СР са междинни продукти. От изброените методи типичен за ендогенното образуване на СР в биологичните системи е вторият от описаните химични механизми поради факта, че не се изисква голямо количество енергия. Съществуват различни класификации на СР на база основни техни характеристики в зависимост от тяхната реактивно-способността, стабилността, наличие и вида на електричен заряд и брой на радикаловите центрове (Цветков, Н., Бочев, П., 1995). В литературата освен терминът „свободни радикали“ е навлязъл и друг „реактивни метаболити“, който е по-разширен от първия. Към „реактивни метаболити“ се отнасят освен СР и други химични структури, които при определени условия водят до образуване на СР. Типични примери в това отношение са реактивните метаболити на кислорода водороден пероксид и хипохлорит, които са описани в литературата още и като „активни форми на кислорода“ (АФК). Едни от най-често образуваните и имащи най-голямо отношение към патогенезата на редица болестни състояния, включително и онкологичните заболявания АФК са



Основни източници са реакции на едно-електронната редукция на кислорода в митохондрии и ендоплазматичен ретикулум, глиоксизомална активност, реакции на  $O_3$  и  $OH$ , защита срещу патогени, хипоксия и окисление на ксенобиотици. Тази АФК не може директно да причинява оксидативно липидно клетъчно увреждане на мембраните и да преминава далеч от мястото на образуване.

### *Водороден пероксид ( $H_2O_2$ )*

Формира се от  $O_2^{\bullet -}$  чрез дисмутация,  $\beta$  - окисление, защита срещу патогени. Тази АФК е по-опасна от супероксида. Токсичността му е косвена и се дължи предимно на реакционните му продукти. В присъствие на Fe (II) води до образуване на високо реактивно-способен хидроксилен радикал и може да преминава през клетъчни мембрани.

### *Хидроксилен радикал ( $HO^{\bullet}$ )*

Образува се при Haber-Weiss и Fenton-тип реакции, защита срещу патогени. Тази АФК е високо реактивна с всички молекули, без да има възможност за ефективна защита, което я превръща в изключително опасна за живите системи.

### *Хипохлориста киселина ( $HOCl$ )*

Образува се при респираторния взрив при фагоцитоза и също е изключително реактивоспособен.

*Алкоксилни радикали ( $RO^{\bullet}$ ), пероксилни радикали ( $ROO^{\bullet}$ ) и хидропероксиди ( $ROOH$ )* се получават в процесите на липидна пероксидация.

Образуването на СР в организма може да стане под действието на разнообразни фактори, които условно могат да бъдат разделени на екзогенни и ендогенни. Към външните екзогенни фактори спадат физични фактори (йонизираща радиация, ултравиолетова светлина), химични агенти (лекарства, ксенобиотици, хербициди), вредни навици (компоненти на тютюневия дим, алкохол) и други. Към ендогенните фактори основен принос за генерирането на СР в организмите имат окислителното фосфорилиране, при което митохондриалният цитохромоксидазен комплекс редуцира молекулния кислород до вода. Активността на редица клетъчни ензими като циклооксигенази, липооксигенази, дехидрооксигенази и пероксидази също може да бъде ендогенен източник на СР (Киселова-Кънева, Й., 2013). Екстрацелуларното ендогенно генериране на АФК се дължи основно на активацията на фагоцитите. СР се образуват още при метаболизма на арахидоновата киселина, неензимното автоокисление на органични молекули като оксигемоглобина, катехоламините, хинони и тиоловите съединения. Последните факти показват, че генерирането на СР и АФК е неизменна част от съществуването на човешкия организъм. При нормални условия в организма е установен баланс между генерирането и елиминирането им от еволюционно изградилите се защитни системи, като се поддържа специфична за здравите организми редокс-хомеостаза. При определени условия свързани

с нарастването на количеството на генерираните радикали над капацитета за справяне на антиоксидантните защитни системи и / или понижаване на активността и ефективността на тези системи свободно-радикалната хомеостаза се изменя. Това състояние е свързано с изменения в про-оксидантен / анти-оксидантен баланс в полза на първия. Като следствие се повишава интензивността на протичащите в организма на свободно-радикални окислителни процеси и настъпва състояние означено като „оксидативен стрес“ (ОС). Изследванията на редокс-хомеостазата при пациенти с онкологични заболявания показват повишено генериране на АФК и тенденция за адаптация към това на раковите клетки, т.е. установен е изменен баланс между генерирането на АФК и способността на антиоксидантите да ги елиминират, при което карциномите клетки се стремят да запазят равновесието между изброените участващи компоненти, но това става при по-високи нива.

#### А.4.2. Молекулни механизми на радикалната оксидативна токсичност

Високата реактивоспособност на СР в живите системи и последващото им взаимодействие с основните градивни елементи на клетъчните структури е съпроводено с кумулативни ефекти от множество структурни изменения, проявяващи се във функционални нарушения. Именно тези изменения в липидите, белтъците и ДНК са определящи за свободно радикалната токсичност (Halliwell, В., 2007]. Оксидативното увреждане на липидите е свързано предимно с прекисно окисление на ненаситените висши мастни киселини. По своята същност това представлява авто-каталитичен верижан процес съставен от няколко основни етапа като инициране на образуването на окислителни вериги, генериране на липидни пероксиди, разклоняване на окислителната верига и прекъсване на верижната реакция. Разклоняването води до лавино-образно нарастване на скоростта на пероксидация, поради факта, че всеки генериран нов радикал стартира нова окислителна верига. Иницирането на пероксидацията може да бъде осъществено от всеки вид ( $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{RO}^\bullet$ ,  $\text{RO}_2^\bullet$ ,) с необходима реактивоспособност за отделяне на водороден атом от метиленова група. За разклоняване на верижната реакция е необходимо наличието на желязо, което да участва във Фентънов-тип реакция (Pakiet, A., et al., 2019). При разглеждане на последиците от липидното оксидативно увреждане, в литературата основно се споменават измененията, настъпващи във функционалността на клетъчните

мембрани, свързани с изменения на мембрания потенциал, повишен пермеабилитет и в определени случаи дори от освобождаване на вътреклетъчно съдържимо. Друга особеност е, че липидната пероксидация е свързана с генериране на много токсични продукти, включително и цитотоксични алдехиди, които притежават способността да взаимодействат с останалите клетъчни компоненти и по този начин да стимулират разрастване на оксидативно-иницираната увреда. Това превръща процеса в основен молекулен механизъм за реализиране на молекулната свободно-радикална токсичност (Цветков, Н., Бочев, П., 1995). Конкретно, по отношение на онологичното заболяване КРК, оксидативното увреждане има значение от гледна точка на генерирането и натрупването на крайните продукти 4-хидроксиноненал (ХНЕ) и малондиалдехид (МДА). Съществуват литературни данни, доказващи стимулираща активност на ХНЕ по отношение на циклооксигеназа-2 (COX-2) (Koehne, C. H., Dubois, R. N., 2004). От една страна COX-2 участва в катализирането на синтеза на простагландини (PG), което би могло да индуцира тумор асоциирана ангиогенеза, т.е. да провокира промотирана клетъчна миграция. Има данни, че нарастването на свръх-експресията на PG E2 корелира с повишаване на броя на метастазите (Liu, Y., et al., 2017). Свръх-активирането на COX-2 може да предизвика активиране на Wnt-медираната бета-катенин сигнализация, която има ключова роля в процеси свързани с клетъчна пролиферация, диференциация и апоптоза. Изменената регулация може да има негативни ефекти, включващи загуба на активност на гена на аденоматозната полипоза на колона (APC) (Najdi, R., et al., 2011). APC-протеин участва в протеазомното деградиране на  $\beta$ -катехин, който е основна ефекторна молекула от негативната регулация на Wnt-сигналната каскада. Генерираният продукт по време на липидната пероксидация МДА е известен като мутаген, който може да реагира с ДНК-молекулата и да предизвика структурно увреждане и образуване на М1-адукти. При оксидативното увреждане на протеини най-често наблюдаваните структурни изменения водят до място-специфична модификация на аминокиселините (АК), фрагментиране на ППВ, загуба на хистидинови остатъци, промяна на електричния заряд и увеличена чувствителност към протеолитично разграждане. Оксидативното структурно увреждане на протеините може да бъде обратимо и необратимо. Необратимите изменения са съпроводени с процеси на агрегация и фрагментация, и като следствие от това настъпва промяна в активността на рецептори, имуномодулатори, медиаторни молекули, както и на

такива участващи във възстановяването или отстраняването на вече структурно увредените клетъчни компоненти, вследствие на което настъпва акумулирането им в клетките. Поради специфичните особености на антиоксидантните защитни системи, в карциномните клетки се наблюдава повишаване на количеството  $H_2O_2$ . Основен пример за оксидативно увреждане на протеините е вследствие взаимодействието на  $H_2O_2$  с възможно участие на метали с променлива валентност. По-чувствителни на желязо-индуцираното увреждане са амините киселини пролин, хистидин, аргинин и цистеин. Фери-йоните взаимодействат с високо-афинитетни метал-свързващи локуси от ППВ и този участък става обект на Фентънова реакция, водеща до образуване на  $HO^\bullet$  директно върху белтъчната молекула, което е свързано с нейното увреждане. Едно от основните проявления на оксидативното увреждане на протеините е свързано с клетъчен редокс-буфер и нарушения в  $GSH : GSSG$  съотношението поради изчерпване на количеството редуциран глутатион, което като краен резултат е съпроводено и с окислението на редокс-чувствителните цистеинови остатъци в белтъчни молекули. Като краен резултат може да се повлияе активността на специфични транскрипционни фактори, имащи отношение към процесите на клетъчно делене, пролиферация и метастазирание. СР-увреждане на нуклеинови киселини се изразява както в структурно увреждане на ДНК молекулата, така и в неспособност за възстановяване на нарушената ДНК структура, вследствие на понижената функция на оксидативно увредените репаративни ензими. Увреждането на ДНК може да бъде съпроводено с образуването на мутации, делеции, и транслокации, разкъсвания, разграждане на нуклеотиди, депуринизирание и свързване на ДНК с протеинови молекули. Проведените експерименти, касаещи оценката на потенциала на конкретни АФК да стимулират структурното увреждане показват, че  $H_2O_2$  и  $O_2^\bullet$  в отсъствие на преходни метали като желязо, не водят до сериозни структурни нарушения в молекулата за разлика от хидроксилните радикали [Zastawny, T. H., et al., 1995]. Освен директно структурно увреждане е възможно да настъпи и оксидативна стимулация чрез повлияване на генната експресия. Това е вероятно в случаи, когато в промоторите на тези гени има елементи, които се свързват с транскрипционни фактори, чиято активност се определя от редокс-баланса. Това е от съществено значение, особено когато се повлиява експресията на ключови фактори от сигналните пътища на апатозата и клетъчния цикъл. Доказано е, че АФК индуцират инхибиране активността на ДНК-репариращи гени като

МУН и OGG1.

Представените данни показва, че оксидативното увреждане на ДНК е характерно предимно за ранните етапи и иницирането на развитието на колоректалния карцином. За пациентите с доказан КРК е характерна геномна и епигеномна нестабилност, като е описана хромозомна, микросателитна нестабилност и глобално хипометилиране (Hong, S. N., 2018). Освен характерните едно- и двойно-верижни разкъсвания, проведените изследвания свързани с молекулярно-генетичен скрининг на пациенти с КРК показват мутации и промени в активността на p53, KRAS, APC и BRAF. Доказана е директна взаимовръзка между наличието на оксидативен стрес, ДНК увреждането и честотата на мутации в p53, което възпрепятства последваща тетрамеризация, свързване с ДНК, синтез на p21 и стопиране на клетъчния цикъл във фаза G1. Едно от най-често срещаните ендогенни увреждания на ДНК, причинено от РФК е 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-оксо-dG). Повишаване на нивата му се открива още по време на ранните фази на инициране на КРК, като дори има предложение за използването му за допълнителен диагностичен белег.

#### A.4.3. Антиоксидантна защита. Функционални нива и биологична роля

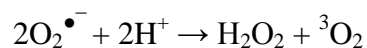
С цел ограничаване на свободно-радикалната токсичност и подържането на необходимата за съществуването на живите организми редокс-хомеостаза еволюционно се е обособила антиоксидантна защитна система. Контролирането на процесите на генериране на СР и намаляване на токсичното им действие е организирано в три функционални нива:

(i) потискане на ендогенното генериране на СР, (ii) понижаване количеството на вече образуваните АФК, (iii) възстановяване на структурно-увредените биологично важни молекули (Цветков, Н., Бочев, П.). По отношение на патофизиологичните механизми на онкологичните заболявания, както при възникването така и при терапията, вниманието е насочено главно към второто и третото функционално ниво. Компонентите участващи в антиоксидантната защитна система в човешкия организъм могат условно да се разделят на ендогенни, определени от процеси на синтез в организма, ензими и метаболитни продукти и екзогенни, зависими от приема на определени хранителни вещества като витамини, полифеноли и други (Киселова-Кънева, Й., 2013). Основните ензимни антиоксиданти са

##### *Супероксид дисмутаза*

Супероксид дисмутаза (SOD) е ключов ензим в защитата срещу оксидативния стрес,

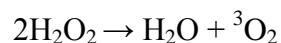
функциониращ като различни изоензимни форми. Ензимът катализира дисмутацията на супероксидните анион-радикали до водороден пероксид и молекулен триплетен кислород, и така намалява вероятността за образуване на силно реактивния синглетен кислород



Проведените изследвания върху активността на SOD доказват като цяло нарастване на този параметър при пациенти с КРК (Kocot, J., et al., 2013). Проведените експерименти сравняват активността на ензима в туморни клетки с тази в разположените в съседство нетрансформирани клетки. Отчетените разлики се наблюдават при пациенти както в ранен, така и в напреднал стадий на заболяването, като данните относно зависимостта на активността от стадия на заболяването са противоречиви. Авторите отбелязват, че провеждането на химиотерапия преди оперативната интервенция може да доведе до значително понижаване на активността на ензима във взетата тъканна проба (Kocot, J., et al., 2013, Skrzydlewska, E., et al., 2005, Satomi, A., et al., 1995). Има изследвания, доказващи нарастване на промените в броя на хромозомите (анеуплоидия) при пациенти с висока SOD активност (Satomi, A., et al., 1995). Авторите коментират, че повишената тотална SOD активност може да се интерпретира като адаптиране и опит за справяне с нарасналото генериране на АФК. Отбелязват, че активността на ензима зависи от количеството продукт в катализираната реакция ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), описано като инхибиране на принципа на „обратната връзка“. От друга страна  $\text{H}_2\text{O}_2$  има доказан активиращ ефект върху експресията на гените на антиоксидантните ензими и медирането на сигнализацията на каскадните пътища, свързани с клетъчна пролиферация и апоптоза.

### *Каталаза*

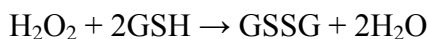
Каталазата (CTS) е хемопrotein, катализиращ разграждането на  $\text{H}_2\text{O}_2$  до вода, като така се намалява вероятността за генерирането на високо-реактивоспособният хидроксилен радикал. Реакцията протича при висока концентрация на субстрата



Проведените изследвания показват, че каталазната активност в неопластичните клетки е между 10 и 100 пъти по-ниска спрямо здравите клетки, като някои автори обясняват с това повишеното ниво на  $H_2O_2$  при някои видове клетъчни култури (Noah, A. M., 2010, Benade, L., et al., 1969). Други автори са показвали слабо понижаване на плазмената CTS активност и значително намаляване на този параметър при изследване на туморната тъкан в сравнение с разположената в близост здрава тъкан (Veljković, A., et al., 2016).

### *Глутатион пероксидази*

Глутатион пероксидази (GSH-P) е група от 8 изоензима, съдържащи селен в активния си център. Катализират редукцията на  $H_2O_2$  и органични хидропероксиди при ниски концентрации на субстрата, като в хода на реакцията глутатион се трансформира в глутатион дисулфид



Проведени са проучвания, които показват повишени плазмени нива на GSH-P при пациенти с КРК, предполагащи адаптиране към оксидативния стрес. Описаното повишаване е характерно за всички клинични стадии на заболяването. Предвид факта, че се наблюдават изменения в нивата на нискомолекулните антиоксиданти (най-вече GSH) авторите считат, че активността му е ограничена (Noah, A. M., 2010, Scribior, D., et al., 2008).

Не-ензимната антиоксидантна защита включва вещества, които могат да проявяват ефективността си посредством прихващане на СР или проява на протективна хелираща активност и да потискат процесите на окислително увреждане. Към тази група се отнасят пикочна киселина, витамин С, албумин и коензим Q-10,  $\beta$ -каротин, чиято функционалност се проявява предимно в отстраняването на водноразтворими СР. Наред с това витамин С притежава и друга изключително важна функция да участва в регенерирането на най-важния липоразтворим плазмен антиоксидант витамин Е. Има данни, които показват занижени стойности на нивата на витамин С, витамин Е и глутатион. Представени са резултати, доказващи корелация между намаляването на нивата на нискомолекулните

антиоксиданти и напредването на болестта (Skrzydłewska, E., et al., 2005). Това е показателно за липсата на капацитет на нискомолекулните антиоксиданти да предпазват ефективно клетъчните компоненти от оксидативна увреда. Авторите считат, че доказателство за това е повишеното количество на междинни и крайни продукти на липидна пероксидация при изследваните пациенти. Намерените ниски нива на витамин С могат да имат отношение и към прогресията на заболяването, тъй като той има важно значение за синтеза на структурните протеини на интрацелуларния матрикс. Така посредством нарушаване на неговия интегритет да способства за туморния растеж. От данните в проведените проучвания може да се направи извод, че характерни за пациентите с КРК са високи нива и активност на SOD и GSH-пероксидаза и редуктаза, докато ниски нива на CTS-активността и концентрацията на не-ензимните нискомолекулни антиоксиданти като витамин С, витамин Е и глутатион (Kocot, J., et al., 2013).

Третото ниво на защита, възстановяване на структурата на оксидативно увредените биологично важни молекули, включва катализирано от фосфолипазата отстраняване на оксидативно-увредени мастни киселини, избирателно разрушаване на оксидативно-увредени протеини от протеолитични ензими, и възстановяване на ДНК функция от репаративни ензими. Ефективността на тези мерки е в пряка зависимост от редокс-хомеостазата на организма при наличие на оксидативен стрес и повишени нива на определени АФК.

## В. Ц Е Л И З А Д А Ч И

### В.1. Ц е л

1. Да бъде направен качествен и количествен анализ на някои неблагоприятни и благоприятни ефекти на химиотерапията с флуоропиримидинови лекарствени продукти.
2. На тази основа да бъде изследвана корелацията на тези ефекти с плазмените нива на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) и окислително-редукционния капацитет на пациенти с колоректален карцином, третирани в клинични условия с комплексна химиотерапия, включваща 5-флуороурацил (5-FU).
2. Да бъде разгледана икономическата целесъобразност при препоръчване за прилагане в клиниката на изследване на нивото на дихидропиримидин дехидрогеназа в кръвната плазма преди започване на химиотерапия с флуоропиримидини.
3. В този аспект да бъде обсъден алгоритъм, който би могъл да бъде приложен в онкологичната практика.

## В.2. Задачи

1. Да бъде подбран достатъчен брой пациенти с колоректален карцином, които са в стадий на комплексна химиотерапия съдържаща флуорпиримидини и те бъдат рекрутирани в изследванията след дадено информирано съгласие.
2. Да бъде направен пълен демографски и нозологичен анализ на създадената кохорта от рекрутирани пациенти.
3. Да бъдат изследвани плазмените нива на DPD в проби от венозна кръв, взети преди започване на съответен цикъл на химиотерапия. Да бъде създадена провизорна работна скала градирана в ниско, средно и високо DPD ниво
4. Да бъде изработен подход за разкриване на евентуална корелация между лимфоцитно / тромбоцитния статус на пациентите и установените при тях плазмени DPD нива.
5. Да бъде определен окислително-редукционния капацитет в плазмата на пациентите (тотален анти-оксидантен капацитет и фери-редукционен потенциал) чрез
  - (i) спектрофотометричен анализ на ТБА-активни продукти
  - (ii) хемилуминисцентен анализ на анти-радикални системи, съдържащи АФК
6. Да бъдат верифицирани евентуално съществуващи зависимости между окислително-редукционния статус, нивото на дихидропиримидин дехидрогеназа и някои параклинични показатели при химиотерапия с 5-Fluorouracil на пациенти с колоректален карцином.

## С. МЕТОДОЛОГИЯ И МАТЕРИАЛИ

### С.1. Включващи критерии

Пациенти от двата пола с клинична диагноза колоректален кацином, хоспитализирани в онкологична клиника (СофияМед) за провеждане на курс персонифицирана комплексна химиотерапия, която включва като принципно анти-туморно лекарство флуоропиримидин (5-FU, ССВ и / или ОХР. Рекрутиране в изследванията е възможно само с подписано информирано съгласие от пациента и може да бъде отказано във всяко време, без от това да има последствия за целия лечебния процес. Участието на пациентите в тези изследвания не затруднява извършването в пълен обем на всички диагностични и терапевтични процедури, необходими за тяхното лечение. От всеки пациент преди и след като е проведена химиотерапия се вземат проби от 5 ml венозна кръв, която се използва по-късно в аналитичните изследвания, представени в настоящия дисертационен труд. В списъка на рекрутираните в изследванията мъже и жени са включени общо 74 пациенти.

### С.2 Изключващи критерии

Пациенти, които са диагностицирани с друго синхронно протичащо онкологично заболяване или друга ко-морбидност, която изисква да се приложи друга схема на химиотерапия.

### С.3. Аналитични методи

#### С.3.1. ELISA метод за квантифициране на DPD в плазма

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) е високо чувствителен качествен и количествен метод ( $\geq \text{pg} / \text{mL}$ ). Предимство на този метод е възможността за анализ на голям брой проби едновременно. ELISA техниката е удобна за рутинни клинични тестове и е масово практикувана в клиничните лаборатории. За целите на настоящето изследване е използван човешки ELISA кит (Fine Test EH 2958, Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd, Hubei, China) с обхват  $0.156 \text{ ng} / \text{mL} - 10 \text{ ng} / \text{mL}$  и чувствителност  $\leq 0,094 \text{ ng} / \text{mL}$ . Измерванията са направени при стриктно спазване на изискванията на производителя с ELISA Reader при дължина на вълната 450 nm. Квантифицирането на активен DPD ензим

става в линейната част на калибровъчната крива и е формализирано с уравнението  $y = 1.0705x + 0.0774$  и  $R^2$ . Концентрацията на активния ензим DPD е определяна в кръвна плазма на пациентите взета преди да е проведена химиотерапия.

### С.3.2. Спектрофотометричен метод за определяне на оксидативен статус

Оксидативният статус е определян в кръвна плазма взета от пациентите преди и след проведена химиотерапия. Приложените методи позволяват да бъдат определени тотален анти-оксидантен капацитет и продукти на липидната пероксидация в кръвна плазма. Приложена е система на фери-редукционна реакция, която е важна за живите организми и втора система, съдържаща стабилния ABTS радикал, които в живите организми не се открива при нормални условия.

*Метод ABTS радикал:* Използван е метод на Re, R., et al. (1999). Методът се основава на цветна реакция, в която синьо-зеления разтвор на стабилен ABTS радикал с ивици на поглъщане 420, 734 и 829 nm се обезцветява (екстинкцията се понижава) пропорционално на понижаване на концентрацията на ABTS радикал. При тестиране са използвани пресни основен (сток) и работен разтвори с екстинкция на контролната проба  $0.700 \pm 0.005$  при 734 nm, изготвени съгласно инструкциите за всяко измерване. За всеки отделен пациент се създават по три идентични проби кръвна плазма, приготвени от пробите венозна кръв взети преди и след приключване на химиотерапията. При същите условия в системата е изследван концентрация - зависим ефект на стандартен разтвор на Trolox (водно-разтворим аналог на Vit. E). Тоталният анти-оксидантен капацитет на кръвната плазмата е представен като Trolox Equivalent  $\mu\text{mol} / \mu\text{L}$  плазма.

*Метод FRAP:* Приложен е метод на Benzie, I. F., Szeto, Y. T. (1999) с малки модификации. Методът е основан на степента на редукция на феритрипиридил-триазинов комплекс ( $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ (2,4,6-tripyridyl-s-triazine) до феро-форма  $\text{Fe}^{2+}$ -TPTZ и синьо оцветяване. Екстинкцията на пробите е измерена при 593 nm след 4 мин инкубация на тъмно. Стандартната калибровъчна крива с  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  е изготвена в концентрационен диапазон от 0 до 1000  $\text{mmol} / \text{L}$ . Увеличена екстинкция корелира с по-добри фери-редукционни свойства и показва по-добър тотален анти-оксидантен капацитет.

*Метод за определяне на липидна пероксидация в кръвна плазма:* Нивото на липидна пероксидация в кръвната плазма е определяно чрез измерване на активните ТВА продукти (ТВА-RS) по метод на Asakawa, T., Matsushita, S. (1980). Екстинкцията е измервана при дължина на вълната 532 nm и 600 nm. Количеството е квантифицирано I Equivalent (mmol / mL) по формулата

$$\text{MDA Equivalent (mmol / mL)} = [(A_{532} - A_{600}) / 155000] \cdot 10^6,$$

където 155000 е моларният екстинкционен MDA коефициент.

*Хемилуминисцентни системи:* Хемилуминисцентните изследвания са широко прилагани в биохимичните лаборатории като надеждни, бързи и чувствителни методи (граница на детекция  $10^{-19}$  M) и широк около две декади линеен обхват. За определяне на потенциала на кръвната плазма да понижава количеството на АФК супероксид анион-ридикал и хипохлорит е приложена луминол-зависима хемилуминисценция. Използван е хемилуминометър LKB 1251, свързан с IBM compatible компютър и програмен пакет MultiUse 1.08 (BioOrbit, Turku, Finland). Измерванията са направени при 37° C в две алтернативни моделни системи. От хемилуминисцентните кинетични криви са определени (i) Хемилуминисцентен отговор (площ под кривата), (ii) Максимална стойност на хемилуминисцентния интензитет, (iii) Време за достигане на кинетичен максимум, (iv) Скавинджер индекс: хемилуминисценция в присъствие на кръвна плазма спрямо хемилуминисценция в контрола (CL - SI %).

*Луминол-зависима хемилуминисценция в система на генериране на  $O^{2\bullet}$  от  $KO_2$  :*  
Измерването на хемилуминисцентния отговор започва непосредствено след добавяне на 20  $\mu$ L  $KO_2$  разтворен в DMSO.

*Луминол-зависима хемилуминисценция в система на генериране на  $OCl$  от  $NaOCl$  :*  
Измерването на хемилуминисцентния отговор е направено за 1 минута, като стойностите се отчитат на всеки 50 ms.

### С.3.3. Статистически методи

Приложени са (i) Вариационен анализ със средна стойност, медиана, мода, минимум, максимум, стандартно отклонение, (ii) Честотен анализ с абсолютни и относителни честоти, (iii) Графичен анализ, (iv) Student's T-test при ниво на достоверност  $\leq 0.05$ , Статистическата обработка е направена с програмни пакети Microsoft Excel и Origin.

## D. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

D.1. Резултати получени в проведените изследвания на нивото на DPD в кръвна плазма

*Подробни анамнестични, клинични, параклинични и терапевтични данни от етапните епикризи на всеки пациент са анонимизирани и enkриптирани в 1 до 74 в Приложение 1.*

D.1.1. Анализ по демографски и нозологични критерии на рекрутираните групи пациенти

D.1.1.1. Разпределение на рекрутираните пациенти по пол

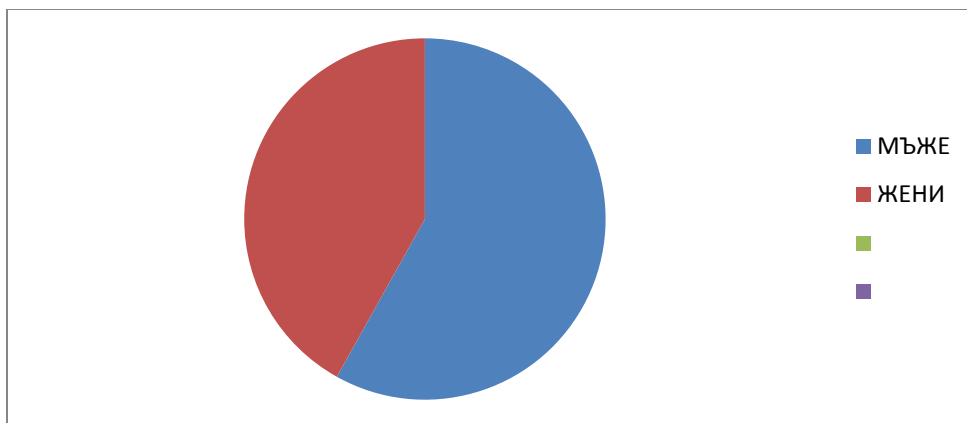
След подписано информирано съгласие общо 74 пациенти от двата пола, при които са с доказани солидни малигнени тумори в стомашно-чревния тракт (СЧТ) в различни стадии на прогресия на заболяването, са рекрутирани за участие в планираните изследвания.

Броят на включените в изследването мъже е 43, докато броят на включените в изследването жени е 31. Данните са обобщени в Табл. D.1.

ОБЩ БРОЙ ПАЦИЕНТИ	74 / 100 %
ОТ ТЯХ ЖЕНИ	31 / 41.9 %
ОТ ТЯХ МЪЖЕ	43 / 58.1 %

Табл. D.1. Разпределение по ПОЛ на пациентите, които са рекрутирани в проведените изследвания

Разпределението по пол показва, че 2/5 от общия брой рекрутирани пациенти са жени и 3/5 от общия брой рекрутирани пациенти са мъже. Обобщени данни за процентното разпределение по пол на рекрутираните пациенти са представени на Фиг. D.1. Данните показват, че от общия брой рекрутирани пациенти 58.1 % са мъже, докато 41.9 % са жени. Това разпределение по пол на включените в изследванията пациенти е в съгласие с общоприетото становище, че по-голяма честота на малигнените тумори в СЧТ се наблюдава при мъжете в сравнение с честотата на тези тумори, която се наблюдава при жените.



Фиг. D.1. Процентно разпределение по ПОЛ на пациентите, които са рекутирани в проведените изследвания

#### D.1.1.2. Разпределение на рекутираните пациенти по възраст

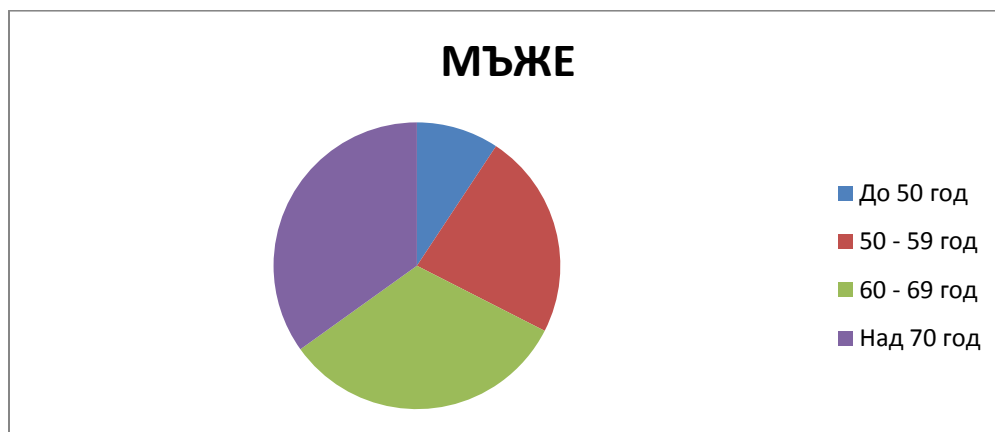
Разпределението на пациентите по възраст е проследено в 4 възрастови диапазони: до 50 годишна възраст, 50 - 59 години, 60 - 69 години и над 70 годишна възраст. Данните показват, че при пациенти с малигнени тумори в СЧТ на възраст над 60 години 29 са мъже и 24 са жени. В по-ниски възрастови диапазони са 14 мъже и 7 жени. Обобщени данни за разпределение по възраст на рекутираните пациенти са представени на Табл. D.2.

ПОЛ	ВЪЗРАСТОВО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ (БРОЙ / %)				Общо
	До 50 год	50-59 год	60-69 год	над 70 год	
ЖЕНИ	3 / 9.6 %	4 / 13.0 %	12 / 38.7 %	12 / 38.7 %	31 / 100 %
МЪЖЕ	4 / 9.3 %	10 / 23.2 %	14 / 32.6 %	15 / 34.9 %	43 / 100 %
ОБЩО	7 / 9.5 %	14 / 18.9 %	26 / 35.1 %	27 / 36.5 %	74 / 100 %

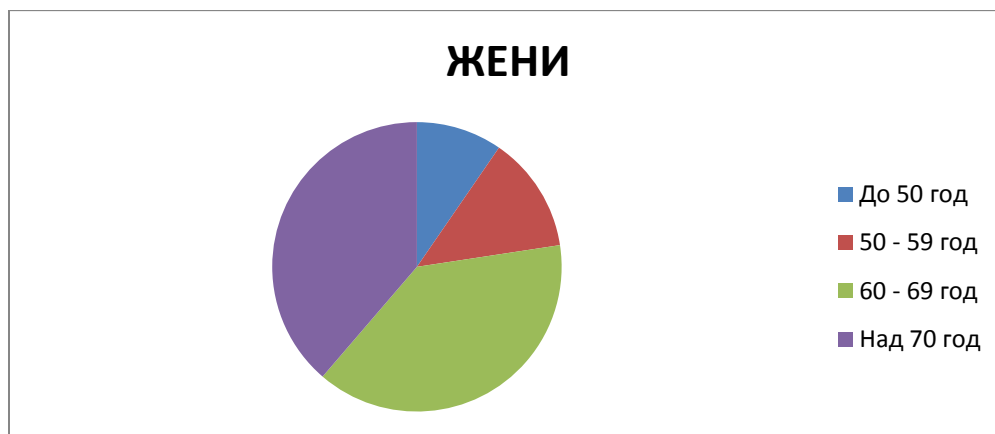
Табл. D.2. Разпределение по ВЪЗРАСТ на пациентите МЪЖЕ и ЖЕНИ, които са рекутирани в проведените изследвания

Обобщени данни за процентното разпределение в посочените 4 възрастови диапазони на

рекрутираните пациенти мъже и жени са представени на Фиг. D.2. и Фиг. D.3.



Фиг. D.2. Процентно разпределение по ВЪЗРАСТ на пациентите МЪЖЕ, които са рекрутирани в проведените изследвания



Фиг. D.3. Процентно разпределение по ВЪЗРАСТ на пациентите ЖЕНИ, които са рекрутирани в проведените изследвания

Данните от анализа показват, че разпределението по възраст на рекрутираните в

изследванията пациенти е аналогично при мъжете и жените във възрастовите диапазони над 60 години. Прави впечатление отчетливото нарастване (Виж: Табл. D.2.) на честотата на малигнените тумори в СЧТ при мъжете от възрастовия диапазон 50 - 59 години в сравнение с тази честота при жените от същия възрастов диапазон (23.2 % при мъжете vs. 13.0 % при жените). Показана е и обезпокоителната тенденция на „подмладяване“ на малигнените заболявания в СЧТ както при мъжете, така и при жените (Виж: Табл. D.2.), които достигат на брой до 1/10 от всички рекрутирани пациенти.

#### D.1.1.3. Разпределение съгласно Класификация на малигнените солидни тумори

Както е посочено по-рано фундаментална цел на дисертационния труд е да се изследва активността на DPD при пациенти с нозологично дефинитивни видове коло-ректален карцином в различни стадии на прогресия на заболяването, на които е приложена химиотерапия с 5-FU. Ензимната активност на DPD е главният фактор, който лимитира метаболизма / токсичността, респ. ефективността на 5-флуоропиримидиновите лекарствени продукти. Не ни е известно подобни изследвания да се провеждани у нас по-рано. За да получим данни за по-обхватен анализ към първоначално рекрутираните пациенти с различни топографски локализации на коло-ректален карцином, допълнително бяха рекрутирани и пациенти, на които е приложена химиотерапия с 5-FU по повод на други малигнени тумори като карцином на стомаха, хранопровода или панкреаса. Броят на тези пациенти при мъжете е 7, а при жените е 4, т.е. 16.3 %, респ. 12.9 % от общия брой рекрутирани в изследванията пациенти. В основните групи са включени 36 пациенти мъже и 27 пациенти жени като представят 9 отделни топографски локализации на коло-ректален карцином, дефинирани по Класификация на малигнени солидни тумори. С най-голяма честота са локализацията в сигмоидното и правото черво, което от всички коло-ректални локализации представлява 51.1 % за мъжете и 54.8 % за жените. Детайлни данни за разпределението по 4 възрастови диапазони (до 50 год, 50 - 59 год, 60 - 69 год, над 70 год) на пациентите мъже и жени, рекрутирани в изследванията съгласно Класификация на малигнени солидни тумори, са представени в Табл. D.3. и Табл. D.4.

ВИД ТУМОР	ВЪЗРАСТОВО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ (БРОЙ / %)				Общо
	До 50 год	50-59 год	60-69 год	над 70 год	
C18.1	-	2	-	1	3 / 7.0 %
C18.2	-	1	1	-	2 / 4.7 %
C18.3	-	-	-	1	1 / 2.3 %
C18.4	-	1	-	2	3 / 7.0 %
C18.5	-	-	1	-	1 / 2.3 %
C18.6	-	-	1	1	2 / 4.7 %
C18.7	-	2	3	3	8 / 18.6 %
C19	1	-	-	1	2 / 4.7 %
C20	2	2	4	6	14 / 32.5 %
C15.1	-	2	-	-	2 / 4.7 %
C16	1	-	4	-	5 / 11.5 %
C25.8	-	-	-	-	- / - %
ОБЩО	4 / 9.6 %	10 / 26 %	14 / 31 %	15 / 33.4 %	43 / 100 %

Табл. D.3. Разпределение по ВЪЗРАСТ на пациентите МЪЖЕ рекрутирани в изследванията съгласно Класификация на малигнените солидни тумори

ВИД ТУМОР	ВЪЗРАСТОВО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ (БРОЙ / %)				Общо
	До 50 год	50-59 год	60-69 год	над 70 год	
C18.1	-	1	1	2	4 / 12.9 %
C18.2	-	1	-	3	4 / 12.9 %
C18.3	-	-	-	-	- / - %
C18.4	-	-	1	-	1 / 3.2 %
C18.5	-	-	-	-	- / - %
C18.6	-	-	-	-	- / - %
C18.7	3	1	4	1	9 / 29.0 %
C19	-	-	-	1	1 / 3.2 %
C20	-	1	3	4	8 / 25.8 %
C15.1	-	-	-	1	1 / 3.2 %
C16	-	-	2	-	2 / 6.6 %
C25.8	-	-	1	-	1 / 3.2 %
ОБЩО	3 / 9.7 %	4 / 12.9 %	12 / 38.7 %	12 / 38.7 %	31 / 100 %

Табл. D.4. Разпределение по ВЪЗРАСТ на пациентите ЖЕНИ рекрутирани в  
изследванията съгласно Класификация на малигнените солидни тумори

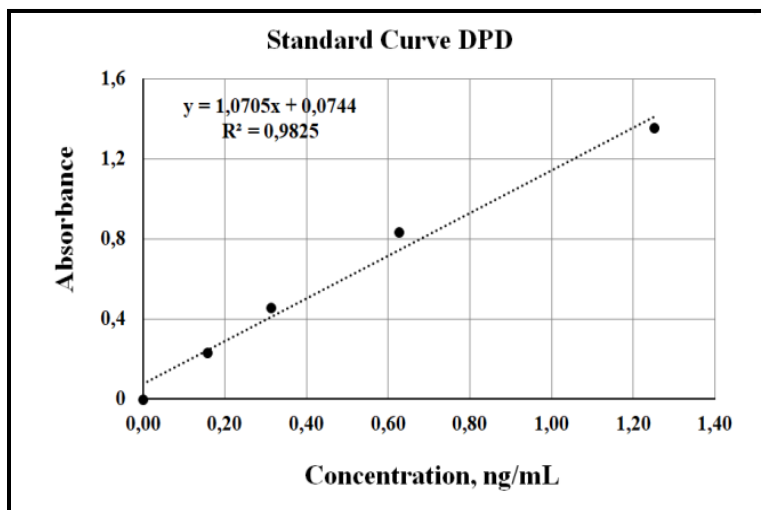
D.1.2. Определяне на количеството DPD в кръвна плазма

Изследвани са кръвни проби (кръвна плазма) взети от 70 пациенти. Демографската характеристика на, разпределение по локализация на първичния тумор, стадий на заболяването и ECOG са сумирани в Табл. D.5.

ПАРАМЕТЪР		БРОЙ ПАЦИЕНТИ / %			
ПОЛ	мъже	40 / 57.1	ВЪЗРАСТ	≤ 50	5 / 7.1
	Жени	30 / 42.9		50 - 59	13 / 18.6
				60 - 69	25 / 35.7
ЛОКАЛИЗАЦИЯ				≥ 70	27 / 38.6
Rectum		21 / 30.0			
Recto-sigmoid		3 / 4.3			
Sigma		14 / 20.0			
Colon descendens		2 / 2.9			
Colon transvresum		4 / 5.7			
Colon ascendens		6 / 8.6			
Flexura coli hepatica		3 / 4.3			
Coezum		6 / 8.6			
Oesophagus		4 / 5.7			
Stomach		6 / 8.6			
Pancreas		1 / 1.4			
СТАДИЙ	I	0 / 0	ECOG	0	2 / 2.9
	II	15 / 21.4		1	55 / 78.6
	III	20 / 28.6		2	13 / 18.6
	IV	35 / 50.0			

Табл. D.5. Демографска характеристика на, разпределение по локализация на първичния тумор, по стадий на заболяването и по ECOG

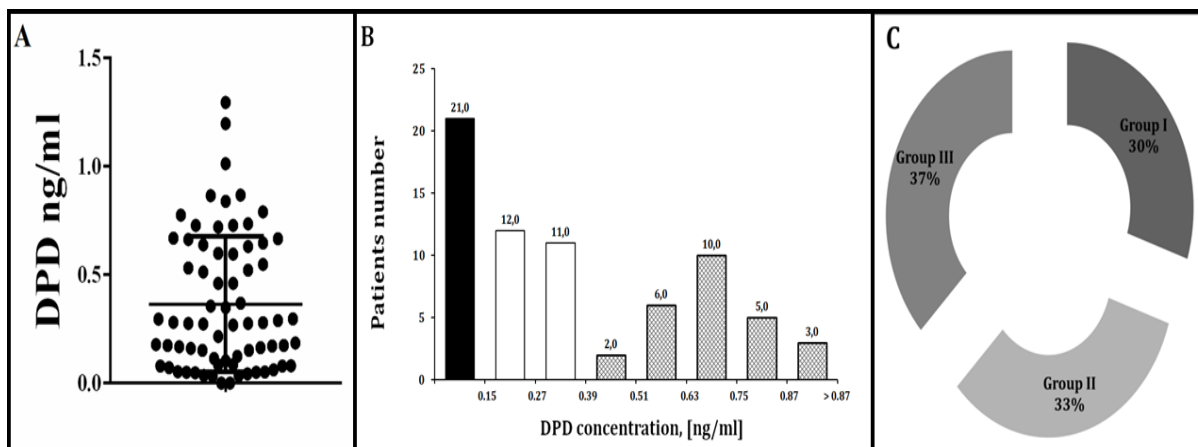
За количествена оценка на DPD ниво в кръвната плазма на рекрутираните пациенти е направено с ELISA кит посредством „сандвич“ метод. На Фиг. D.4 е представена получена със стандартни разтвори калибровъчна крива и аналитичният вид на уравнението на правата, използвано за определяне на концентрацията на ензима.



Фиг. D.4. Калибровъчна крива на зависимостта Екстинкция / DPD концентрация при дължина на вълната 450 nm

Експериментите са проведени в концентрационен диапазон от 0 от до 1.30 ng / L. Калибровъчната крива има ясно изразен линеен характер ( $R^2 = 0,98$ ). На база измерените стойности на абсорбцията за отделните проби при 450 nm и представените на фигурата данни беше определена DPD концентрацията в кръвната плазма на 70 от рекрутираните в изследванията пациенти. Получените данни от анализа на резултатите са представени на Фиг. D.5. Установено е, че нивото на DPD ензима варира в изследваната популация в широки граници от 0.001 ng / mL до 1.296 ng / mL. Медианата и средната стойност за извадката са съответно 0.2750 ng / mL и 0.3641 ng / mL. Статистическият тест за нормално разпределение на D'Agostino и Pearson показва отклонение от нормалното разпределение и наличие на асиметрия ( $K^2 = 8,875$ ,  $P = 0,0118$ ). С цел за по-добро онагледяване на разпределението на пациентите в зависимост от концентрацията на DPD, нивото на ензима беше проследено по концентрационни интервали. Тези данни са представени на Фиг. D.5. Най-ниският концентрационен интервал обхваща стойности от 0 до 0.15 ng / mL,

като горната му граница е определена от прага на детекция на използвания метод. Реално в този интервал са всички пациенти, при които отчетеното по използвания метод DPD ниво е под прага на детекция. Условно тези пациенти са обозначени тук и при всички следващи представяния на резултати, зависимости и разпределения касаещи ефекта на нивото на ензима като Group I.



Фиг. D.5. Ниво на dihydroypyrimidine dehydrogenase в кръвна плазма на пациенти с колоректален карцином

A - ниво на DPD ензима, средна стойност и стандартно отклонение в изследваната група пациенти

B - разпределение на пациентите по концентрационни диапазони

C - процентно разпределение на пациентите в трите концентрационно обособени групи

Group I под 0.15 ng / mL, Group II от 0.15 ng / mL до 0.39 ng / mL, Group III над 0.39 ng / mL

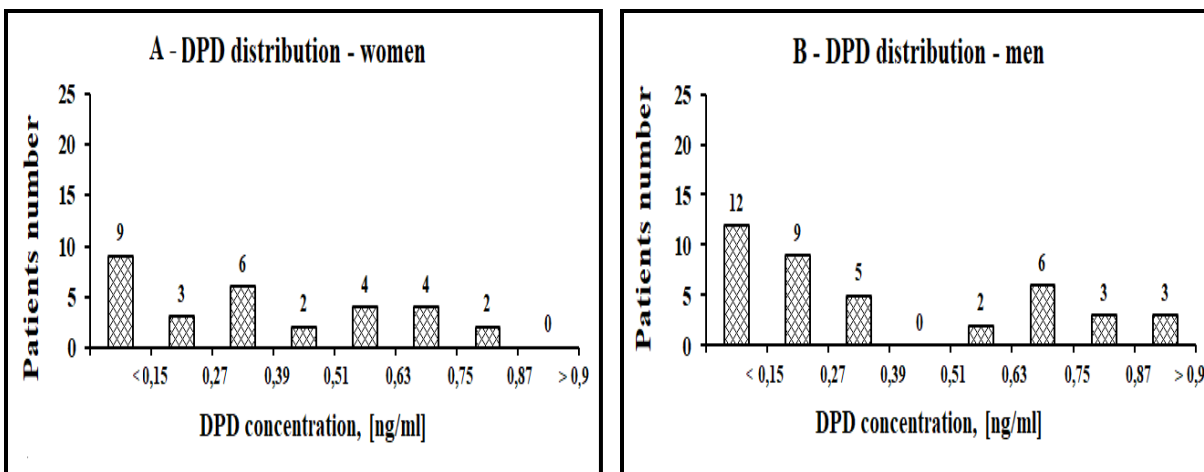
Останалата част от пробите, респ. пациенти, е разделена по концентрационни интервали от 0.12 ng / mL. В тази група концентрационно са обособени две групи пациенти: такива с ниво на ензима под 0.37 ng / mL и такива с ниво над 0.46 ng / mL. Няма пациенти с установено ниво на DPD ензима в интервала от 0.37 ng / mL до 0.46 ng / mL. При използването на избраната концентрационна стъпка, границата между двете групи реално

попада върху 0.39 ng / mL. Условно, подобно на пациентите от Group I, тези групи ще бъдат обозначени като Group II и Group III. Пациентите от Group II са с нива на ензима в концентрационния интервал от 0.15 ng / mL до 0.39 ng / mL, а тези от Group III са с нива на ензима надвишаващи 0.39 ng / mL. Разпределението в трите групи пациенти е статистически проверено с тест на D'Agostino и Pearson за нормално разпределение. Получените от теста данни за формираните статистически съвкупности, че те се различават. При Group I и Group II не е отчетено отклонение от нормалното разпределение Group I ( $K_2 = 0.004$ ,  $P = 0.9979$ ) и Group II ( $K_2 = 4.843$ ;  $P = 0.0888$ ). При Group III е отчетено асиметрично разпределение ( $K_2 = 10.66$ ;  $P = 0.0048$ ). Допълнителна информация относно нивото на DPD в отделните концентрационни групи, базови данни за максимално и минимално DPD ниво, медианата и средната стойност са сумирани в Табл. D.6.

	<b>Group I</b>	<b>Group II</b>	<b>Group III</b>
Брой пациенти	21	23	26
Минимално ниво	0,001	0,152	0,460
Максимално ниво	0,124	0,369	1,296
Медиана	0,053	0,268	0,668
Средна стойност	0,061	0,239	0,719
SD	0,032	0,071	0,205

Табл. D.6. Минимално и максимално DPD ниво, средна стойност и стандартно отклонение (SD) на отделните обособени концентрационни групи от изследваните пациенти

Както се вижда от Фиг. D.5 и Табл. D.4 процентното съотношение между пациентите в отделните групи е близко. Аналогично на това е проследено концентрационното разпределение на DPD нивото при пациентите в зависимост от пола. Данните от този анализ са представени на Фиг. D.6 и Табл. D.7.



Фиг. D.6. Ниво на dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвна плазма на пациенти с колоректален карцином в зависимост от пола на пациентите  
 А - концентрационно разпределение при пациентите от женски пол  
 В - концентрационно разпределение при пациентите от мъжки пол

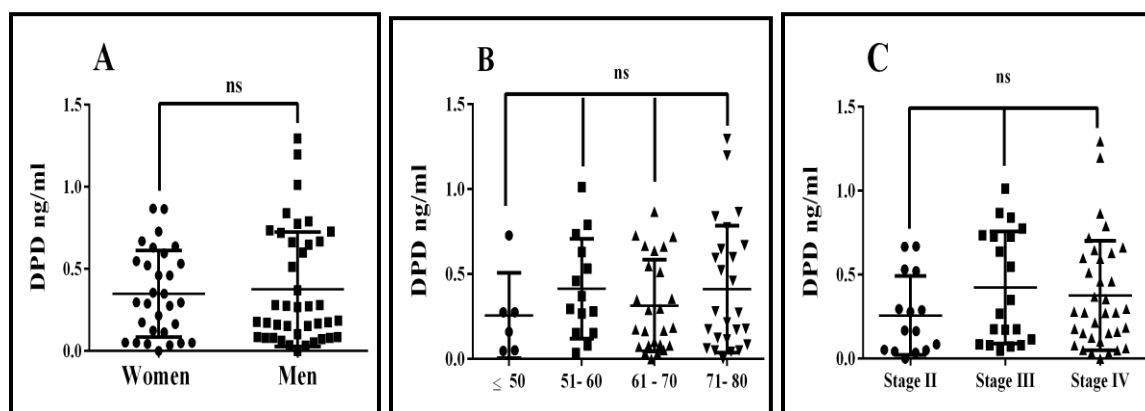
Независимо от по-малкия брой на тези пациенти, прави впечатление, че в този случай и в трите групи както при мъжете така и при жените, се запазва тенденцията за близко процентно разпределение на пациентите в отделните концентрационни групи. Както при мъжете, така при жените е отчетено отклонение от нормалното разпределение.

	<b>Group I</b>	<b>Group II</b>	<b>Group III</b>
<b>МЪЖЕ</b>			
Брой пациенти	12	14	14
Минимално ниво	0,0010	0,1520	0,5130
Максимално ниво	0,1030	0,3690	1,296
Медиана	0.0755	0,1815	0.7320
Средна стойност	0,06392	0,2204	0,7991
SD	0,02886	0,06808	0,2236

<b>ЖЕНИ</b>			
Брой пациенти	9	9	12
Минимално ниво	0,001	0,164	0,460
Максимално ниво	0,124	0,356	0,868
Медиана	0,050	0,290	0,613
Средна стойност	0,057	0,268	0,626
SD	0,038	0,070	0,138

Табл. D.7. Минимално и максимално DPD ниво, средна стойност и стандартно отклонение (SD) на отделните обособени концентрационни групи от изследваните пациенти в зависимост от пола

Като следваща стъпка беше проследена вероятността за статически значима разлика в нивото на DPD ензима в зависимост от някои базови демографски и нозологични показатели на пациентите като възраст, пол, стадии на заболяването. Получените от този анализ данни са представени на Фиг. D.7.



Фиг. D.7. Ниво на dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвна плазма на пациенти с колоректален карцином в зависимост от демографски и нозологични критерии

A - концентрационно разпределение в зависимост от пола на пациентите

В - концентрационно разпределение в зависимост от възрастта на пациентите

С - концентрационно разпределение в зависимост от стадия на заболяването

Като цяло не беше отчетена статистически значима разлика между обособените групи при нито един от предварително подбраните критерии ( $p > 0.05$ ). С оглед на възрастовите различия е наблюдавано слабо понижение на средното DPD ниво при групата на пациенти под 50 годишна възраст ( $0.2565 \pm 0.25$ ) спрямо останалите групи, които имат DPD нива над  $0.3 \text{ ng / mL}$ , като броя на пациентите в първата група е значително по-малък. Средните стойности при мъжете и жените са близки с минимален превес при мъжете. Измерените DPD нива са  $0.38 \pm 0.35 \text{ ng / mL}$  при мъжете и  $0.35 \pm 0.26 \text{ ng / mL}$  при жените. По отношение на стадия на заболяването, при пациенти с КРК втори стадий, които са по-малко на брой в сравнение с другите две групи е установено статистически недостоверно понижение на DPD нивото.

#### D.1.3. Обобщение и кратък анализ на получените резултати

Данните за разпределението на пациентите в зависимост от индивидуалните DPD нива в кръвната плазма показват сходство в разпределението и при двете изследвани групи. Това е в хармония с данни на други автори, които са използвали алтернативни методи за изследване на този параметър (Van Kuilenburg, A. B. P., al., 2000). Сходство между групата пациенти с колоректален карцином и групата пациенти с малигнени образувания в други отдели на ГИТ е проявено в (i) Установените DPD нива варират в широк концентрационен диапазон, (ii) разделяне на лицата в две ясно обособени групи: група I - пациенти с DPD ниво около и по-ниско от това на средната стойност за конкретната извадка, група II - пациенти с DPD ниво по-високо от това на средната стойност за съответната извадка. Анализът на разпределението на пациентите по демографски и нозологични критерии (пол, възраст и стадий на заболяването) не показва статистически достоверна зависимост на DPD нивото от тези показатели, което е в съгласие с резултати на други автори (Nie, Q., et al., 2017). Данните показват, че приложения ELISA метод има широк концентрационен

обхват, с който са установени при всички пациенти измерими DPD нива. Методът е сравнително евтин, бърз и би бил удобен за DPD анализ на голям брой пациенти.

## D.2. Онко-фармакологична корелация между плазмените нива на DPD и цитотоксичните ефекти на 5-Fluorouracil

Изследването се базира на клиничните и лабораторни резултати, включени в етапните епикризи на 37 мъже и 34 жени от периода преди и след проведената химиотерапия с 5-FU (Виж: Приложение 1). От резултатите става ясно, че след 5-FU има различен брой пациенти, които са с влошена или облекчена клинична симптоматика и намален или увеличени брой лимфоцити и тромбоцити в кръвта, и тези прояви се срещат при различни DPD нива. Анализът по групи пациенти показва, че при пациентите мъже се наблюдава тенденцията при увеличаване на количеството DPD в плазмата да нараства броят на пациентите, при които тези промени в параклиничните показатели и клиничната симптоматика са благоприятни и да намалява броят на пациентите, при които тези промени са неблагоприятни. Тази тенденция е проявена по-слабо при пациентите жени. Подходящи клинични примери в този аспект за двата пола пациенти са цитирани в приложените таблици. Обобщените данни са представени в Табл. D.8. и Табл. D.9. Тези резултати изискват предпазлива интерпретация и интегрален подход за проучване на потенциална връзка между наблюдаваните клинични и параклинични промени след химиотерапията с 5-FU и квантифицираните от нас DPD нива в кръвната плазма.

	<b>Lymphocytes</b>			<b>Thrombocytes</b>			<b>N</b>	<b>Пример (Епикриза No)</b>
	<b>↑</b>	<b>↓</b>	<b>=</b>	<b>↑</b>	<b>↓</b>	<b>=</b>		
***	6	10	-	2	13	1	16	15, 48, 67, 71
Low	4	5	-	1	8	-	9	2, 40
Medium	1	5	-	3	2	1	6	14, 52
High	6	1	-	3	4	-	7	4, 17, 23

Табл. D.8. Брой пациенти мъже с променен брой лимфоцити и тромбоцити след 5-FU химиотерапия

\*\*\* DPD - По-малко от 0.15 ng / mL, Low DPD - от 0.15 ng / mL до 0.30 ng / mL, Medium DPD - от 0.30 ng / mL до 0.70 ng / mL, High DPD - над 0.70 ng / mL, ↑- Увеличение, ↓- Намаление, = Без промяна, N - Брой пациенти

	Lymphocytes			Thrombocytes			N	Пример (Епикриза No)
	↑	↓	=	↑	↓	=		
***	4	3	-	5	2	-	7	29, 46, 55
Low	3	4	1	2	5	1	8	10, 32, 39
Medium	7	6	1	2	11	1	14	11, 16, 58
High	2	3	-	1	4	-	5	3, 21

Табл. D.9. Брой пациенти жени с променен брой лимфоцити и тромбоцити след 5-FU химиотерапия

\*\*\* DPD - По-малко от 0.15 ng / mL, Low DPD - от 0.15 ng / mL до 0.30 ng / mL, Medium DPD - от 0.30 ng / mL до 0.70 ng / mL, High DPD - над 0.70 ng / mL, ↑- Увеличение, ↓- Намаление, = Без промяна, N - Брой пациенти

D.2.1. Промени на I ( Ly ) и I ( Th ) след 5-FU химиотерапия при различни DPD нива  
Естествено продължение на проучванията беше да проследим дали и до колко съществува връзка между наблюдаваните клинични и параклинични промени след химиотерапията с 5-FU и квантифицираните от нас DPD плазмени нива. Затова въведохме интегрален

емпиричен показател квантифициращ сумарните промени (спадане или увеличаване) на броя на лимфоцитите и тромбоцитите в периферната кръв след химиотерапия с 5-FU на хомогенни групи пациенти с близки индивидуални DPD нива. В този контекст индивидуалните реакции към химиотерапия с 5-FU степенувани с интензитет (1) ако промените на I ( Ly ) и I ( Th ) са до 10 %, с интензитет (2) ако промените са до 20 %, с интензитет (3) ако промените са до 30 % и с интензитет (4) ако промените са над 30 %. Сборът на интензитетите би представлявал интегрален емпиричен показател за връзката между установените нива на DPD в плазмата и цитотоксичността при 5-FU химиотерапия. Резултатите от тази серия показват ясно, че след химиотерапевтичен цикъл с 5-FU увеличаването на броя на пациентите с благоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели и намаляването на броя на пациентите с неблагоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели кореспондира с прогресивното нарастване на количеството DPD в плазмата. Тези данни са достатъчно убедителни за DPD субгрупите пациенти мъже. Отново не така убедително тази тенденция е проявена за DPD субгрупите пациенти жени. Обобщените данни от тези изследвания са представени в Табл. D.10. и Табл. D.11. Резултатите от изследванията на пациентите мъже показват, че при подгрупата пациенти мъже с DPD нива под 0.15 ng/ mL отношението увеличен / понижен I ( Ly ) е 29 % / 71 % и увеличен / понижен I ( Th ) е 7 % / 93 %. В контраст на това при подгрупата пациенти мъже с DPD нива над 0.70 ng/ mL отношението увеличен / понижен I ( Ly ) е 71 % / 29 % и увеличен / понижен I ( Th ) е 45 % / 55 %. За по-лесно възприемане тези зависимости са представени в аналогов вид на Фиг. D.8.A и Фиг. D.8.B. Най-общо с нарастването на DPD нивата в плазмата червените сектори в диаграмите (съответстват на повишаване на целуларните индекси) започват да доминират за сметка на сините сектори (съответстват на понижаване на целуларните индекси).

	<b>Lymphocytes</b>		<b>Thrombocytes</b>		
	↑	↓	↑	↓	<b>N</b>
***	7	17	5	27	16

Low	5	13	1	15	9
Medium	2	2	3	2	6
High	5	2	4	5	7

Табл. D.10. Интегрални промени на I ( Ly ) и I ( Th ) след 5-FU химиотерапия на пациенти мъже при различни плазмени нива на DPD

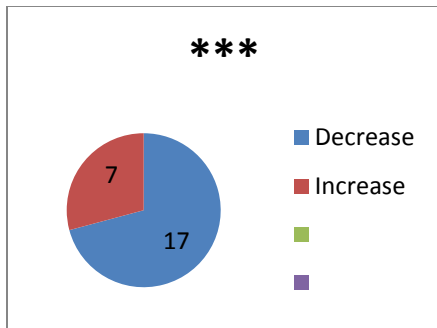
\*\*\* DPD - По-малко от 0.15 ng / mL, Low DPD - от 0.15 ng / mL до 0.30 ng / mL, Medium DPD - от 0.30 ng / mL до 0.70 ng / mL, High DPD - над 0.70 ng / mL, ↑- Увеличение, ↓- Намаление, N - Брой пациенти

	<b>Lymphocytes</b>		<b>Thrombocytes</b>		<b>N</b>
	↑	↓	↑	↓	
***	3	18	3	8	7
Low	2	11	2	23	8
Medium	4	8	2	17	14
High	6	4	4	5	5

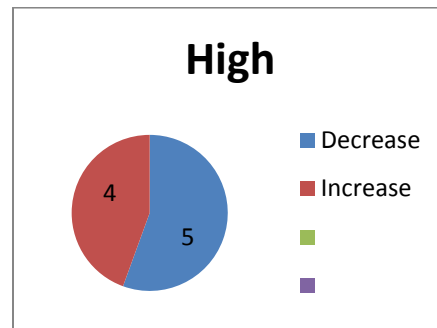
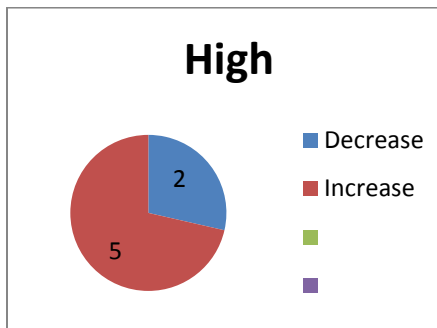
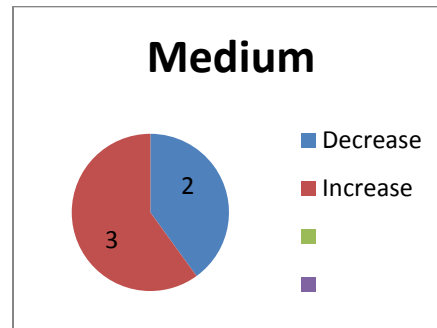
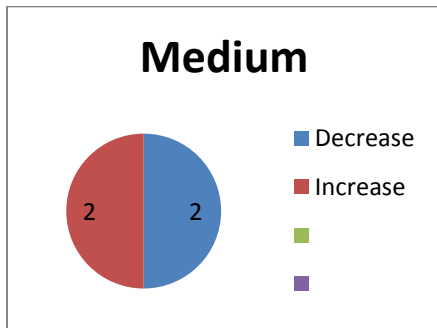
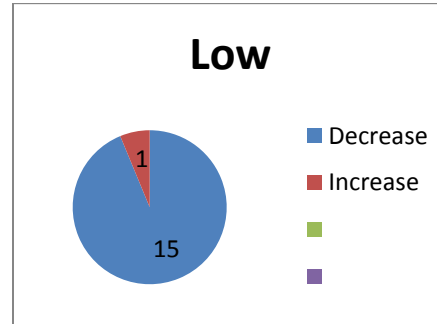
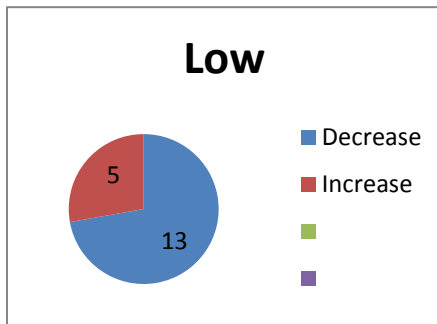
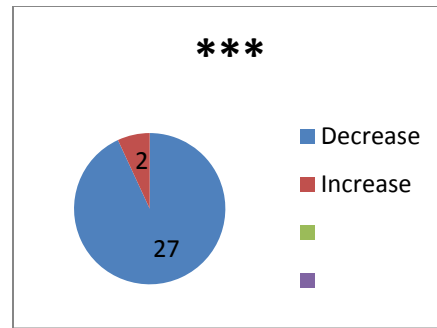
Табл. D.11. Интегрални промени на I ( Ly ) и I ( Th ) след 5-FU химиотерапия на пациенти жени при различни плазмени нива на DPD

\*\*\* DPD - По-малко от 0.15 ng / mL, Low DPD - от 0.15 ng / mL до 0.30 ng / mL, Medium DPD - от 0.30 ng / mL до 0.70 ng / mL, High DPD - над 0.70 ng / mL, ↑- Увеличение, ↓- Намаление, N - Брой пациенти

*I (Ly) при пациенти мъже*

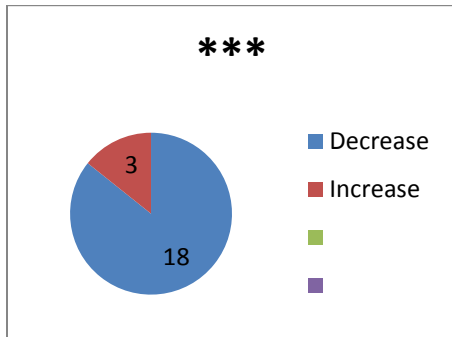


*I (Th) при пациенти мъже*

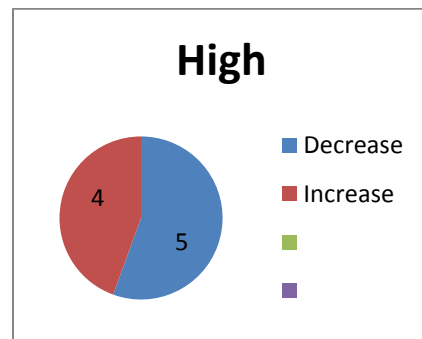
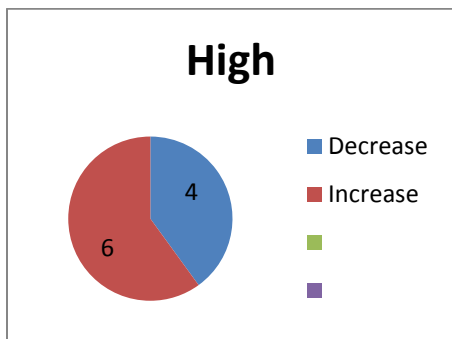
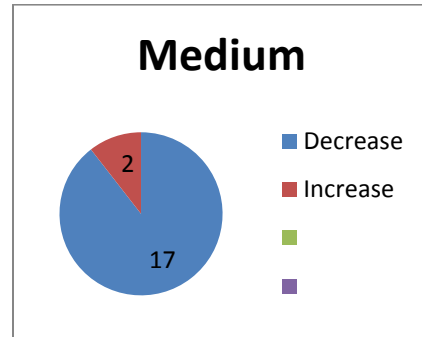
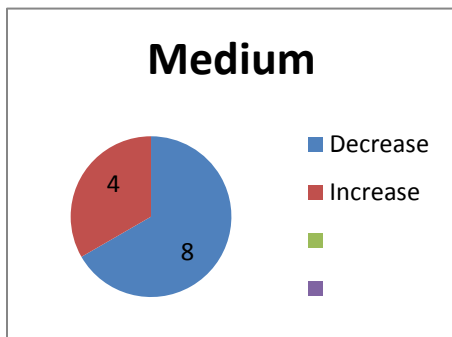
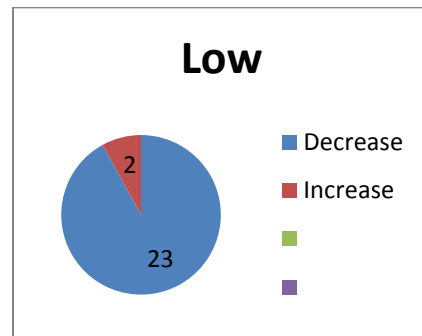
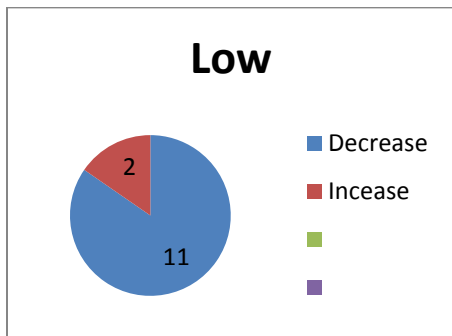
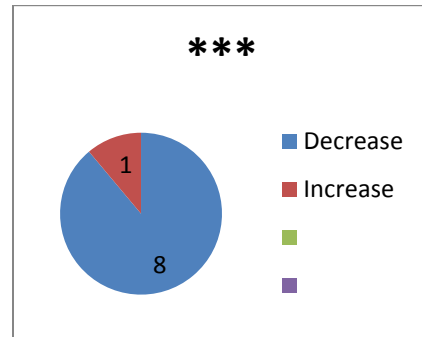


Фиг. D.8.A. Плазмени DPD нива и интегрални I (Ly) и I (Th) промени при 5-FU химиотерапия на пациенти мъже

*I (Ly) при пациенти жени*



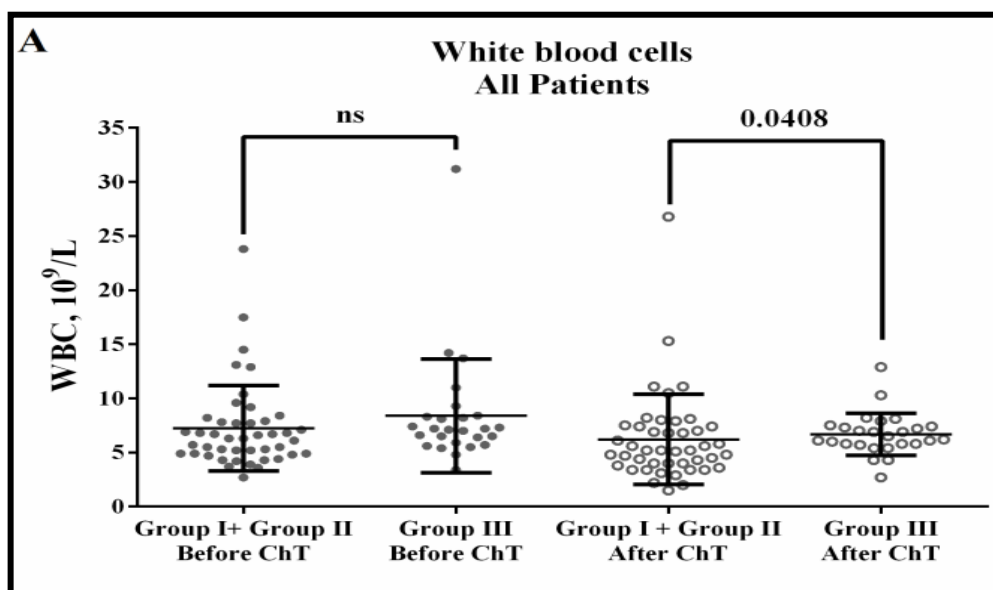
*I (Th) при пациенти жени*

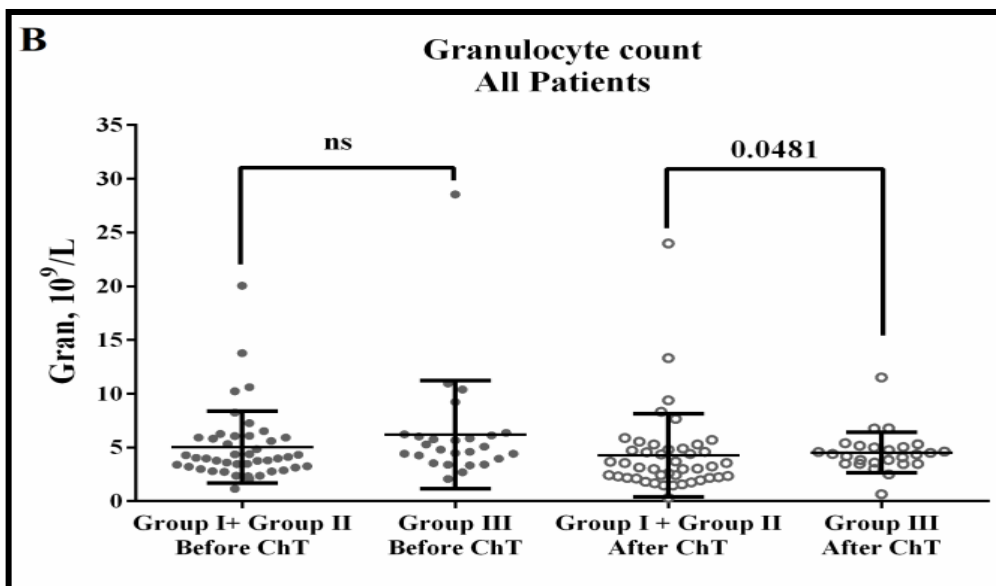


Фиг. D.8.B. Плазмени DPD нива и интегрални I (Ly) и I (Th) промени при 5-FU химиотерапия на пациенти жени

\*\*\* DPD - По-малко от 0.15 ng / mL, Low DPD - от 0.15 ng / mL до 0.30 ng / mL, Medium DPD - от 0.30 ng / mL до 0.70 ng / mL, High DPD - над 0.70 ng / mL, Increase - Увеличение, Decrease - Намаление, N - Брой пациенти

В онкологичната практика е прието почти аксиоматично, че при химиотерапия с флуоропиримидинови цитостатици най-честа НЛР е увреждане на левкопоезата. DPD-дефицит може да агравира тази хемотоксичност и да доведе до потенциално опасна левко- / панцитопения. В тази серия са изследвани промени в хемопоезата (нива на левкоцити, гранулоцити, лимфоцити, еритроцити и тромбоцити) преди и след химиотерапия в зависимост от установените преди това DPD нива при същите пациенти. Резултатите не показаха достоверни изменения в стойностите на хемоглобин, еритроцити и хематокрит, преди и след химиотерапията, които да корелират с рзличните DPD нива. Забелязана е известна тенденция за потискане на тези показатели при по-ниски DPD нива. За разлика от това е установено достоверно понижние в общия брой левкоцити, и броя на гранулоцити 5-FU химиотерапия при пациенти с по-ниско DPD ниво (Group I, II) в сравнение с по-високо DPD ниво (Group III). Данните са представени на Фиг. D.9 А, В. Заслужава да се отбележи, че преди 5-FU химиотерапия няма достоверно разлика в броя левкоцити и гранулоци (първите 2 колони от Фиг. D.9 А, В).





Фиг. D.9. Брой левкоцити и гранулоцити преди и след 5-FU химиотерапия (ChT) и при пациенти с различно DPD ниво в кръвната плазма  
 А – левкоцити (WBC), В - гранулоцити (Gran)

При равняване на броя левкоцити и гранулоцити при пациентите с по-високи DPD нива и пациенти с по-ниски DPD нива статистически е утвено достоверно понижаване на този брой при по-ниските DPD нива. Стойностите преди и след 5-FU са WBC (Group I и II)  $7.227 \pm 3.951 \cdot 10^9 / L$  и  $6.2 \pm 4.175 \cdot 10^9 / L$ , (Group III) са  $8.381 \pm 5.251 \cdot 10^9 / L$  и  $6.681 \pm 1.947 \cdot 10^9 / L$ , за Gran (Group I и II)  $5.032 \pm 3.356 \cdot 10^9 / L$  и  $4.27 \pm 3.87 \cdot 10^9 / L$ , (Group III)  $6.188 \pm 5.037 \cdot 10^9 / L$  и  $4.530 \pm 1.89 \cdot 10^9 / L$ .

Тези данни показват убедително, че мониториране на DPD нивото в кръвта може да има съществено и позитивно значение за повишаване на ефективността и намаляване на НЛР при химиотерапията с флуоропиримидини.

#### D.2.2. Обобщение и кратък анализ на получените резултати

От общо 71 пациенти, които са включени тази част от изследванията, по демографските критерии 83.8 % са мъже и 87 % са жени. Диагнозата *carcinoma recti* е по-честа при мъжете (32.5 %), в сравнение с жените (25.8 %). За разлика от тях диагнозите *carcinoma*

*colonis ascendens* или *colonis descendens* са по-чести при жените (12.9 % и 29 %) в сравнение с мъжете (4.7 % и 18.7 %).

### D.2.3. Анализ на онко-фармакологичната корелация между плазмените DPD нива и цитотоксичните ефекти на 5-FU

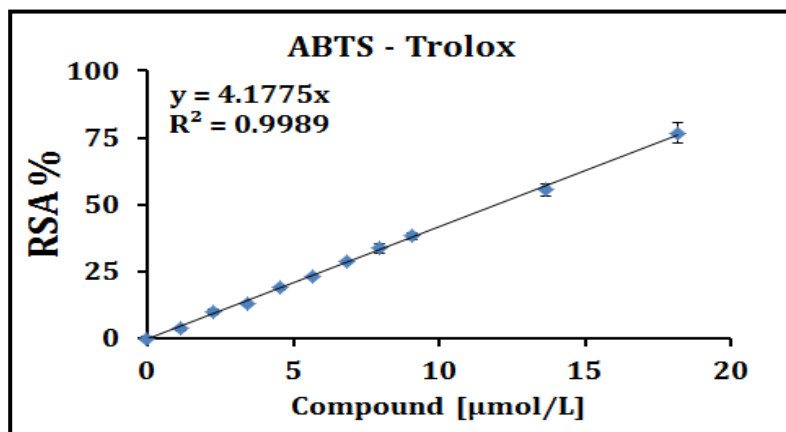
Получените резултати дават възможност за качествена и в известна степен количествена достоверна представа за корелацията между нивата на DPD в плазмата на пациенти, подложени на химиотерапия с 5-FU и интензитета на предизвиканите нежелани лекарствени реакции (НЛР). Анализът на данните за интегралните промени на I ( Ly ) и I ( Th ) аргументирано налага извода, че по определените количества DPD в плазмата могат да бъдат достоверно екстраполирани вероятните НЛР при химиотерапията с 5-FU.

Представените резултати недвусмислено показват, че колкото по-високи са плазмените нива на DPD, толкова повече са благоприятните и по-малко са неблагоприятните ефекти от химиотерапията с 5-FU. Настоящото изследване може да бъде квалифицирано като пилотно проучване, в което за първи път се прави опит път за квантифициране на отношението между нивото на DPD в плазмата и интензитета на цитотоксичните ефекти при химиотерапия с 5-FU. Проучването няма претенции да налага допълнителни критерии за добра клинична и / или добра лабораторна практика при химиотерапията с 5- FU.

D. 3. Резултати получени в проведените изследвания на редокс-статуса на кръвна плазма

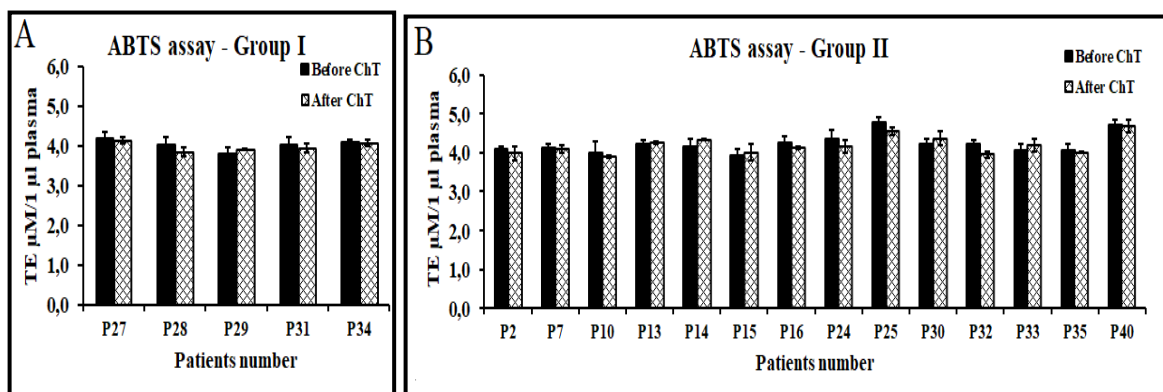
*ABTS метод*

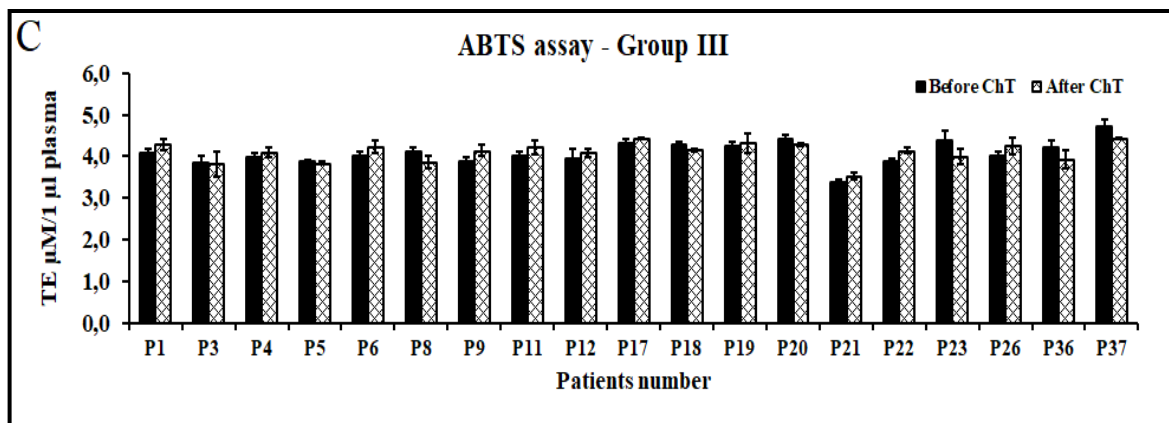
За изследване на антиоксидантния капацитет на кръвната плазма на пациенти с колоректален карцином е приложен ABTS метод. Получените резултати са представени като Тролокс-еквивалент (TE  $\mu\text{M}/1\mu\text{L}$  плазма). За целта е построена калибровъчна крива при референт Тролокс и екстинкция 734 nm (Фиг. D.10.).



Фиг. D.10. Стандартна калибровъчна крива Тролокс-еквивалент с аналитичен вид на уравнението  $y = 4.18 * x$ ,  $R^2 = 0.99$

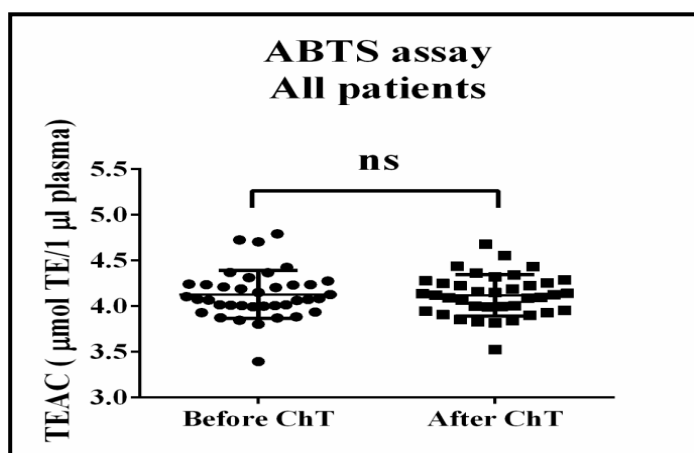
На Фиг. D.11. за всеки пациент са представени по две стойности, съответстващи на плазмен Тролокс-еквивалент антиоксидантен капацитет преди и 14 дни след химиотерапия





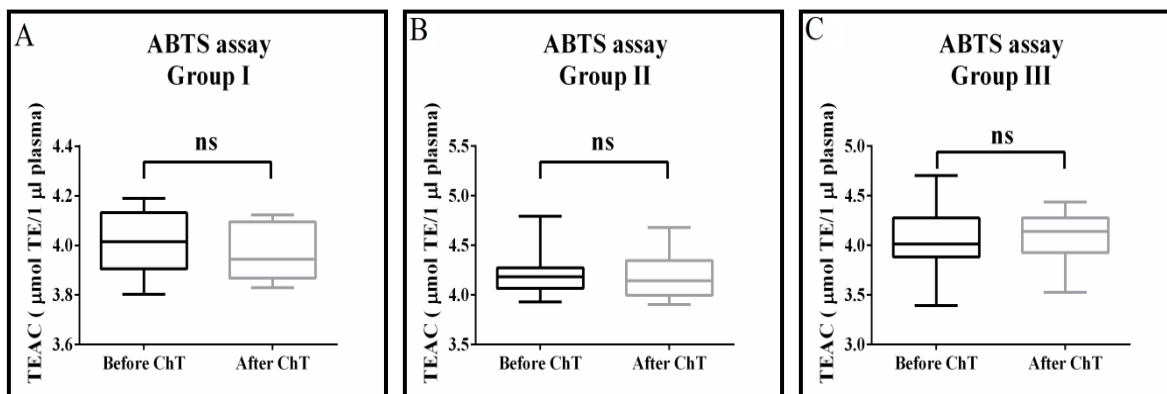
Фиг. D.11. Тотален антиоксидантен капацитет на плазма на пациенти преди и след химиотерапия при различни DPD нива  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Получените резултати показват близки стойности на Тролокс-еквивалент антиоксидантен капацитет между отделните пациенти. Стойностите преди химиотерапия са в диапазона 3.40 - 4.79 TE  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ . След химиотерапия минималната и максималната стойност са 3.53 и 4.68 TE TE  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ . Сравняването на резултатите преди и след третиране на всеки отделен пациент, при повечето пациенти не показва статистически достоверна разлика. Данните за всеки отделен пациент преди и след химиотерапия са сумирани на Фиг. D.12. Анализът на данните не показва статистическа разлика между средните стойности ( $p > 0.05$ ). Медианата и средната стойност преди и след 5-FU са 4.10 и 4.13 TE  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ , респ. 4.13 и 4.12 TE  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ .



Фиг. D.12. Обобщен анти-оксидантен капацитет като ТЕ  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$  еквивалент преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия

Данните за Тролокс-еквивалент антиоксидантния капацитет по групи преди и след химиотерапия са показани на Фиг. D.13. Средните стойности за пациентите от I, II и III група са 4.02, 4.23, 4.08  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ , респ. При втория анализ стойностите са респ. 3.97, 4.18, 4.11  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$ .



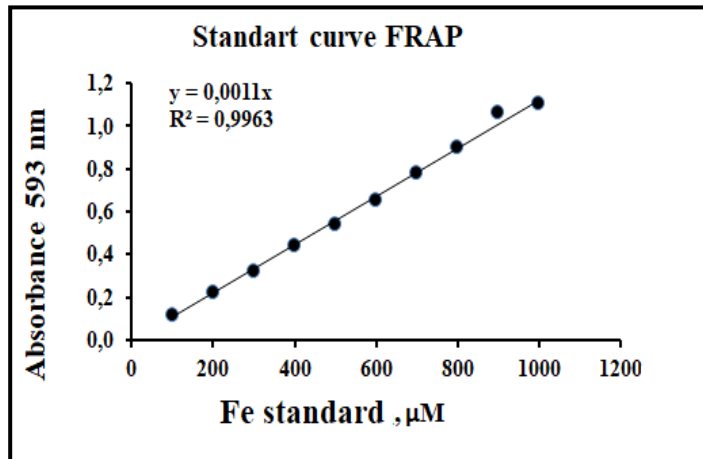
Фиг. D.13. Обобщен анти-оксидантен капацитет като ТЕ  $\mu\text{M} / \mu\text{L}$  еквивалент при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15 \text{ ng} / \text{mL}$ , B  $0.15 - 0.39 \text{ ng} / \text{mL}$ , C  $\geq 0.39 \text{ ng} / \text{mL}$

Изменението във всяка една от групите е под 2%, като и в трите групи не е установена статистически достоверна разлика между данните преди и след химиотерапи. Като цяло се наблюдава минимален превес на средната стойност на Тролокс-еквивалент антиоксидантния капацитет на пробите взети от пациенти, при които нивата на DPD са в диаазона  $0.15 - 0.39 \text{ ng} / \text{mL}$ .

#### FRAP метод

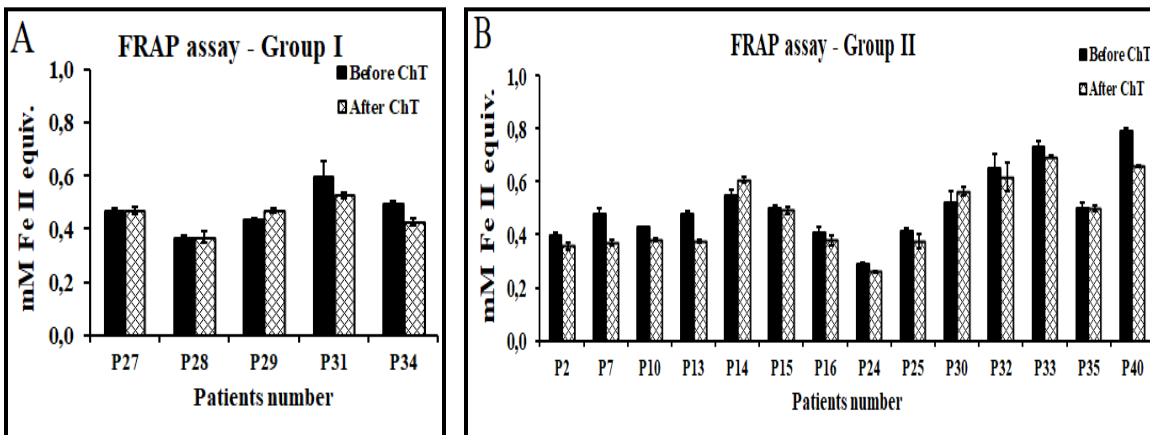
За изследване на фери-редукционната активност на кръвната плазма на пациенти с колоректален карцином е приложен FRAP метод. Получените резултати са представени като  $\text{mM Fe}^{\text{II}}$  еквивалент. За целта е построена калибровъчна крива при референт железен сулфат и екстинкция  $593 \text{ nm}$  (Фиг. D.14.). Проведените експерименти с референта са в

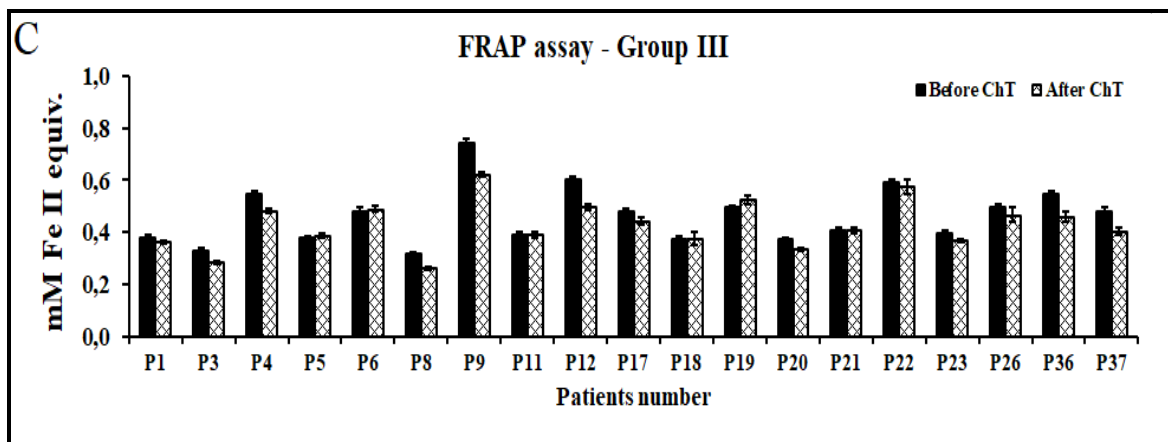
концентрационния диапазон 0 - 1000  $\mu\text{mol} / \text{L}$ .



Фиг. D.14. Стандартна калибровъчна крива на референт железен сулфат аналитичен вид на уравнението  $y = 0.0011 \cdot x$ ,  $R^2 = 0.99$

Индивидуалните данни за плазмената фери-редукционна активност при всеки пациент преди и след химиотерапия, съгласно приетия дизайн на изследванията, са представени на Фиг. D.15.



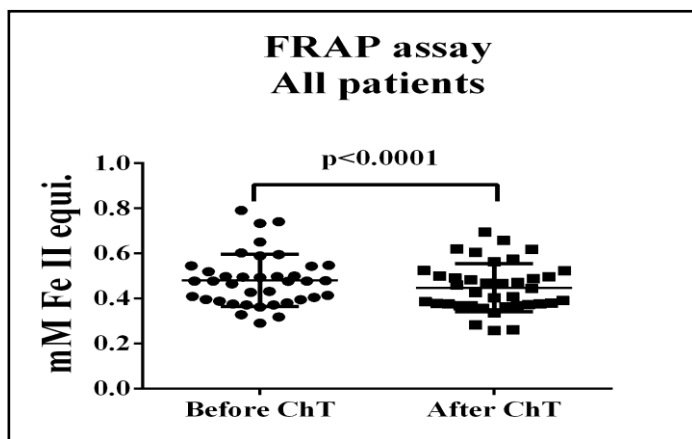


Фиг. D.15. Тотална фери-редукционна активност на плазма от пациенти преди и след химиотерапия при различни DPD нива

DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

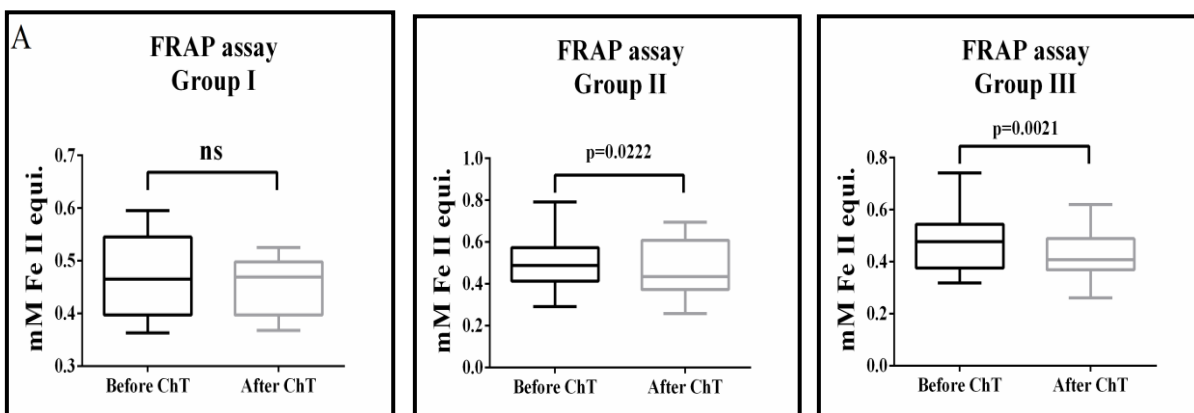
Стойностите на определяния в системата показател преди вливането прогресивно нарастват от 0.291 mM Fe<sup>II</sup> до 0.791 mM Fe<sup>II</sup>. След химиотерапия минималната и максималната стойност са от 0.259 mM Fe<sup>II</sup> до 0.695 mM Fe<sup>II</sup>. За разлика от получените с *ABTS метод* данни, при които нарастването на максималната и минималната стойност и в двете групи не надвишава 45 %, при определяне на фери-редукционната активност по *FRAP метод* нарастването е над 250 %. За разлика от системата определяща тотален антиоксидантен капацитет на плазма чрез *ABTS тест*, при която липсват отчетливи разлики между стойностите преди и след химиотерапия при повечето пациенти, при определяне на фери-редукционната активност чрез *FRAP метод* при голям брой пациенти вижда фери-редукционната активност е по-висока преди химиотерапията, което говори за по-висока концентрация на феро-2-комплекса в пробните на тази група пациенти. За по-добра преценка на ефекта от проведеното лечение данните за всеки конкретен пациент преди и след химиотерапия са сумирани на Фиг. D.16. Анализът на данните показва, че при тези пациенти има статистически достоверна разлика между средните стойности на фери-редукционна активност ( $p > 0.05$ ). Медианата и средната стойност преди и след 5-FU са 0.478 mM Fe<sup>II</sup>, 0.482 mM Fe<sup>II</sup>, респ. 0.435 mM Fe<sup>II</sup>, 0.448 mM Fe<sup>II</sup>. Това е показано с по-високи стойности на екстинкцията на проби с добавена кръвна плазма взета преди химиотерапия, в сравнение с проби с добавена кръвна плазма взета след

химиотерапия. Това предполага протичане с по-голяма вероятност на преход на желязо от тривалентна фери-форма в дивалентна феро-форма.



Фиг. D.16. Обобщена фери-редукционна активност като mM F II еквивалент преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия

Данните за определения  $Fe^{II}$  еквивалент по групи преди химиотерапия са па показани на Фиг. D.17.

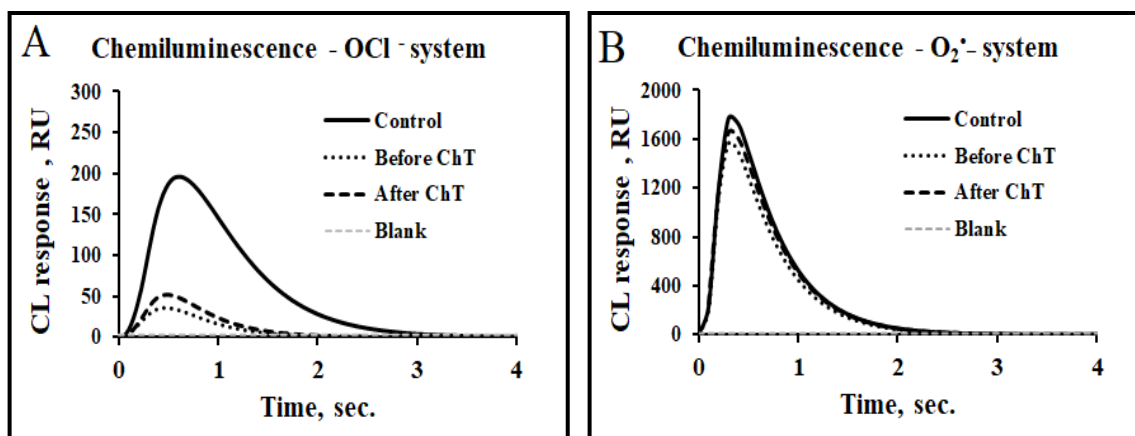


Фиг. D.17. Обобщена фери-редукционна активност като mM  $Fe^{II}$  еквивалент. еквивалент при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Средните стойности за пациентите от I, II и III група са респ. 0.47, 0.51, 0.462. При втория анализ стойностите са респ. 0.452, 0.473 и 0.428. И в трите групи се наблюдава понижение на средните стойности, като намаляването е най-слабо проявено и недостоверно при Group I ( $p > 0.05$ ). За Group II и Group III е намерена статистически достоверна разлика като понижението и в двете групи е над 7 %.

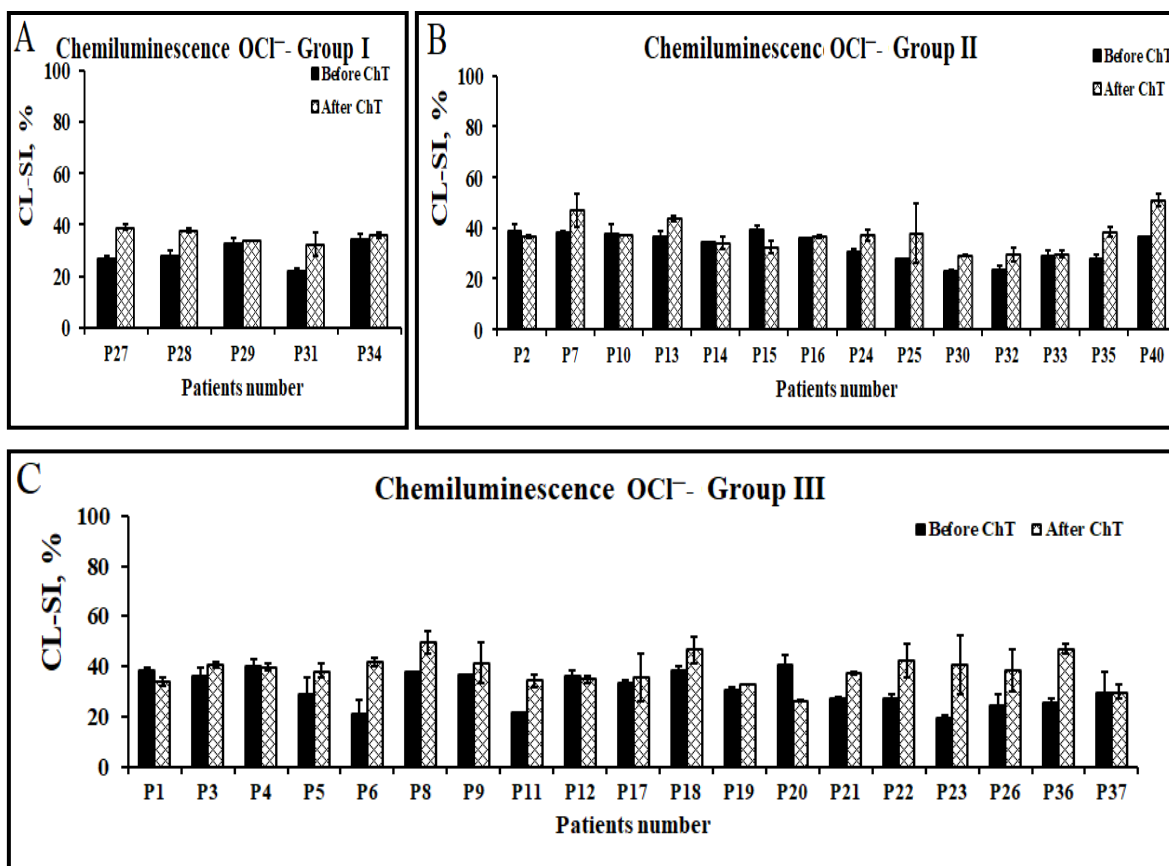
### *Хемилуминисцентни системи*

Използвани са високо-чувствителни луминол-зависими хемилуминесцентни системи, съдържащи супероксиден анион радикал или хипохлорит, които са биологично важни и имат отношение както към неопластичните заболявания, така и към свързаните с прогресията на тази група заболявания възпалителни процеси. Двете АФК се различават значително по реактивоспособността и механизма на индуциране на оксидативна увреда. Анализите са направени с 40 проби кръвна плазма взети от рекрутираните в изследванията пациенти с колоректален карцином. В тази кохорта влизат 23 мъже и 17 жени от възрастовите диапазони 51 - 59, 60 - 69 и над 70 години. На Фиг. D.18. са представени типични хемилуминесцентни криви, отразяващи общата тенденция на изменение на базовите им характеристични параметри (пик и площ) в двете системи като е отчитан хемилуминесцентния отговор на четири групи проби: (i) контрола, в която е генерирана съответната АФК, (ii) проба, съдържаща всички компоненти без луминол, която служи за базисна линия отчитаща собственото светене, (iii) проби съдържащи кръвна плазма взети преди 5-FU химиотерапия, (iv) проби съдържащи кръвна плазма взети след 5-FU химиотерапия. Взаимодействието във всички проби е проследено за времеви интервал от 4 секунди. Фигурата показва, че в двете моделни системи blank-пробите съвпадат по обцисата на графиката. Това доказва отсъствие на емитирана светлина при липса на луминофор и гарантира, че наблюдавания ефект върху хемилуминесцентния отговор не е резултат от собственото светене. В контролните проби на двете системи има висок максимум на хемилуминесцентния отговор. При това времето от стартиране на отговора до достигане на максимум в кинетиката е под 1 секунда, което е характерно за бързо протичащи свободно-радикални процеси.



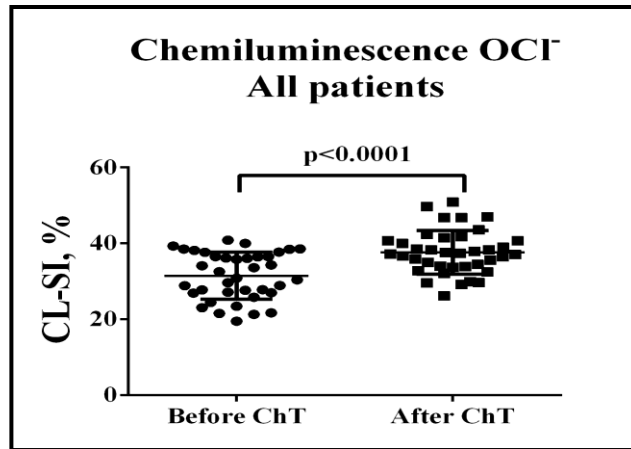
Фиг. D.18. Типични хемилуминесцентни криви, получени чрез луминол-зависима хемилуминесценция преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия А - система на генериране на  $\text{OCl}^-$  от  $\text{NaOCl}$ , В - система на генерация на супероксид от  $\text{KO}_2$ .

При все че диаграмите показват, че в пробите с добавена плазма от пациенти има потискане на CL отговор и респективно намаляване на количеството на регистрираната този метод АФК. Хемилуминесцентните криви на проби с кръвна плазма показват различна степен на повлияване в зависимост от наличния в системата радикал. Резултат на това е намаляване на „площ под“ и максимален интензитет на хемилуминесцентната крива спрямо контролата. Хемилуминесцентният сигнал е с по-слаба интензивност в сравнение с контролно измерване в система съдържаща хипохлорит, което е показателно за по-слабо влияние върху нивото на регистрирания супероксид. На Фиг. D.19. те са представени от моделна система на генериране на хипохлорит от  $\text{NaOCl}$ . Данните за отделните пациенти позволяват да бъде направена приблизителна преценка на проявения плазмен скевинджър-капацитет, промените от провежданата химиотерапия и индивидуалните особености при отделни пациенти. При по-големия брой пациенти стойностите на хемилуминесцентния скевинджър-индекс преди и след третиране са близки и варират около 35 %. В случаите на достоверни разлики стойностите на индекса са по-високи в пробите взети след химиотерапия.



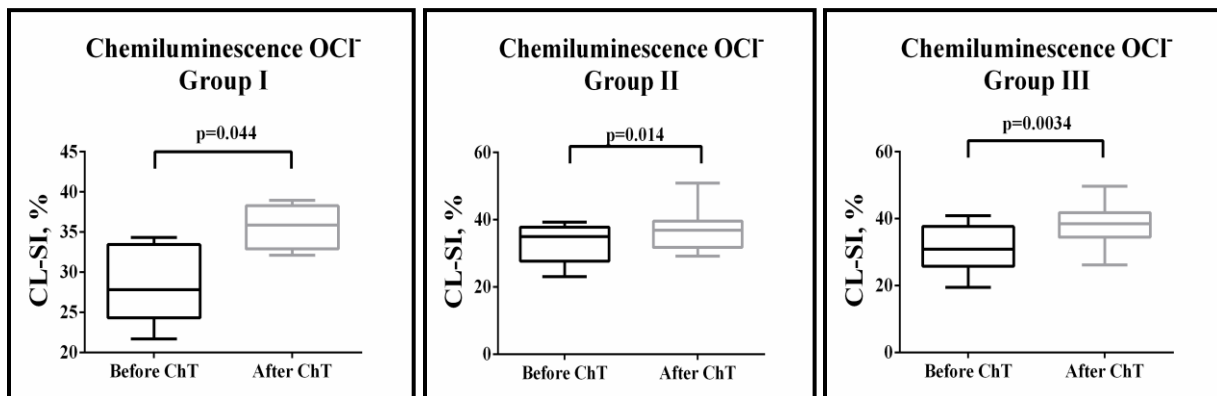
Фиг. D.19. Тотален антиоксидантен скевинджър-капацитет в система на генериране на OCl<sup>-</sup> от NaOCl при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Стойностите на CL-индекс преди и след химиотерапия са в диапазона 19.55 % - 40.89 %, респ. 26.20 - 50.87 %, т.е. минималната и максималната стойност са повишени. Това намаляване на количеството регистриран радикал в моделната система, респ. повишен CL-индекс. За по-добра преценка на ефекта от проведеното лечение данните за всеки конкретен пациент преди и след химиотерапия са сумирани на Фиг. D.20. Анализът на данните показва статистически достоверна разлика между средните стойности на CL индекс. Медианата и средната стойност преди и след 5-FU са 31.73 %, 31.47 %, респ. 37.31 %, 37.66 %. След 5-FU химиотерапия достоверно нараства и средната стойност на CL-индекс ( $p < 0.05$ ).



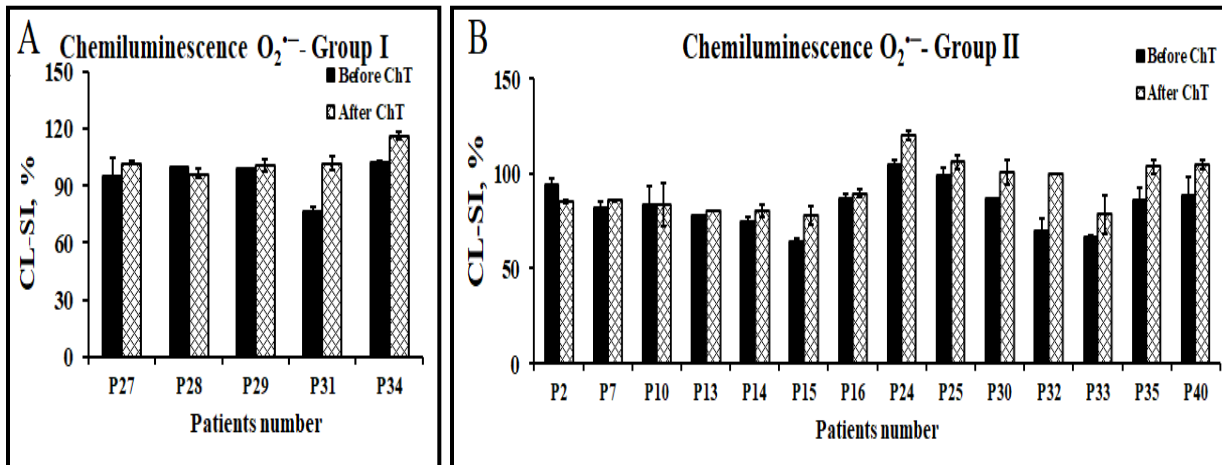
Фиг. D.20. Обобщен антиоксидантен скевинджър-капацитет в система на генериране на OCl<sup>-</sup> от NaOCl преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия

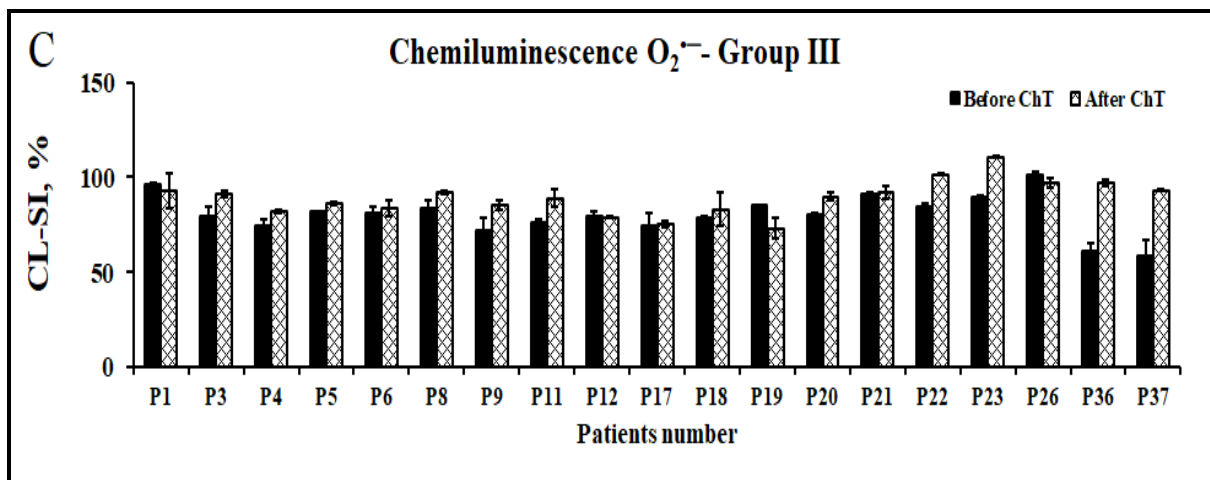
Получените резултати показват, че кръвна плазма взета след химиотерапия с 5-FU има по-слаби скевинджър-капацитет и способност да понижава концентрацията на хипохлорит в сравнение с кръвна плазма взета от същите пациенти преди тази химиотерапия. На Фиг. D.21. са представени данни, които показват изменението на плазмения скевинджър-капацитет в система съдържаща хипохлорит при различни DPD нива преди и след химиотерапия. Средните стойности на CL индекс за пациентите от групи I, II и III преди химиотерапия са 28.67 %, 32.71 %, 31.29 %. За пробите взети при следващото проследяване стойностите на CL индекс са респ. 35.65 %, 37.14 %, 38.58 % за същите групи.



Фиг. D.21. Обобщен антиоксидантен скевинджър-капацитет в система на генериране на ОСГ<sup>-</sup> от NaOCl при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

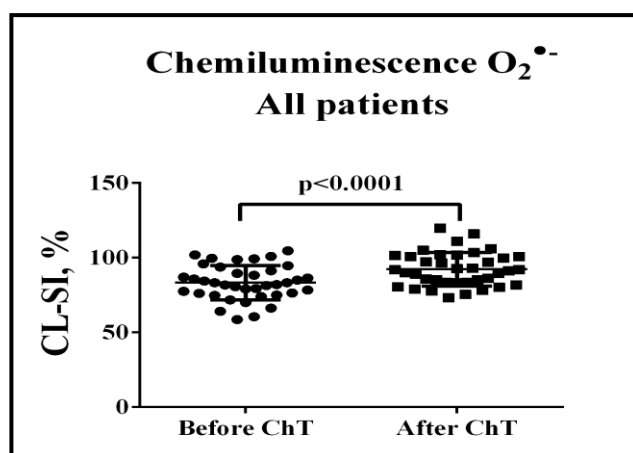
Резултатите потвърждават тенденцията за статистически достоверно нарастване на CL-индекс, респ. понижение на скевинджър-свойствата на кръвната плазма взета след химиотерапия. Разликата в средните стойности преди и след 5-FU химиотерапия корелира с нарастване на нивото на DPD. На Фиг. D. 22. са показани резултатите от изследване на антиоксидантния скевинджър-капацитет на кръвна плазма в система на генериране на супероксиден анион-радикал от калиев супероксид. Фигурата показва, че отношението ( % ) сигнал в проба с добавена плазма vs сигнал в проба контрол надвишава 70 % при почти всички пациенти, т.е. стойностите на CL индекс в тази система са значително по-високи от стойностите в системата съдържаща хипохлорит (по-висок индекс, по-нисък антиоксидантен капацитет на кръвната плазма. Данните показват по-ефективно елиминиране на хипохлорит отколкото супероксид анион-радикал. С малки изключения преди и след 5-FU химиотерапия се отчитат близки стойности, като тенденция за по-висок CL-индекс има химиотерапия.





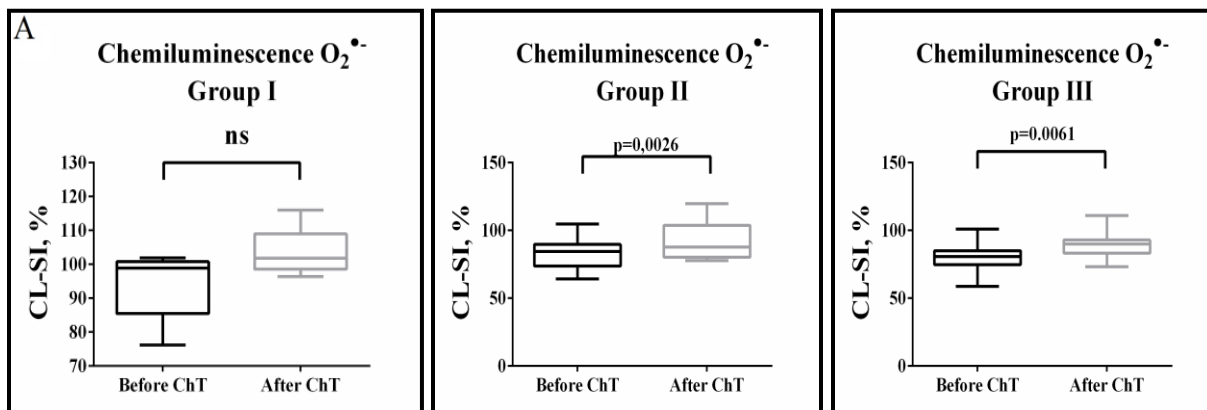
Фиг. D.22. Тотален антиоксидантен скевинджър капацитет в система на генериране на  $O_2^{\bullet-}$  от  $KO_2$  при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Стойностите на CL-индекс преди и след химиотерапия са в диапазона 58.74 % - 104.7 %, респ. 73.16 % - 119.80 %, т.е. минималната и максималната стойност са повишени. При трима пациенти нарастването на CL-индекс след химиотерапия е значително. Това е доказателство за изчерпване на капацитета за елиминиране на съответна АФК при дадената плазмена концентрация. За по-добра преценка на влиянието на лечението върху редокс-статуса на пациентите, данните за всеки конкретен пациент преди и след химиотерапия са представени на Фиг. D.23.



Фиг. D.23. Обобщен антиоксидантен скевинджър-капацитет в система на генериране на  $O_2^{\bullet-}$  от  $KO_2$  преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия

Анализът на данните показва достоверна разлика между средните стойности на CL индекс. Медианата и средната стойност преди и след химиотерапия са 82.69 %, 83.26 %, респ. 91.52 % и 92.28 %. След химиотерапия достоверно нараства и средната стойност на CL-индекс ( $p < 0.05$ ). Стойността на „площ под кривата“ нараства и показва понижен капацитет на кръвната плазма да елиминира съответния радикал. Данните за CL-индекс в системата със супероксид показва различна степен на повлияване в зависимост от нивото на DPD в кръвната плазма (Фиг. D.24.). Средните стойности на CL индекс за пациентите от групи I, II и III преди химиотерапия са 94.28 %, 83.15 %, 80.43 %. За пробите взети при следващото проследяване стойностите на CL индекс са респ. 103.4 %, 92.54 %, 89.16 %.

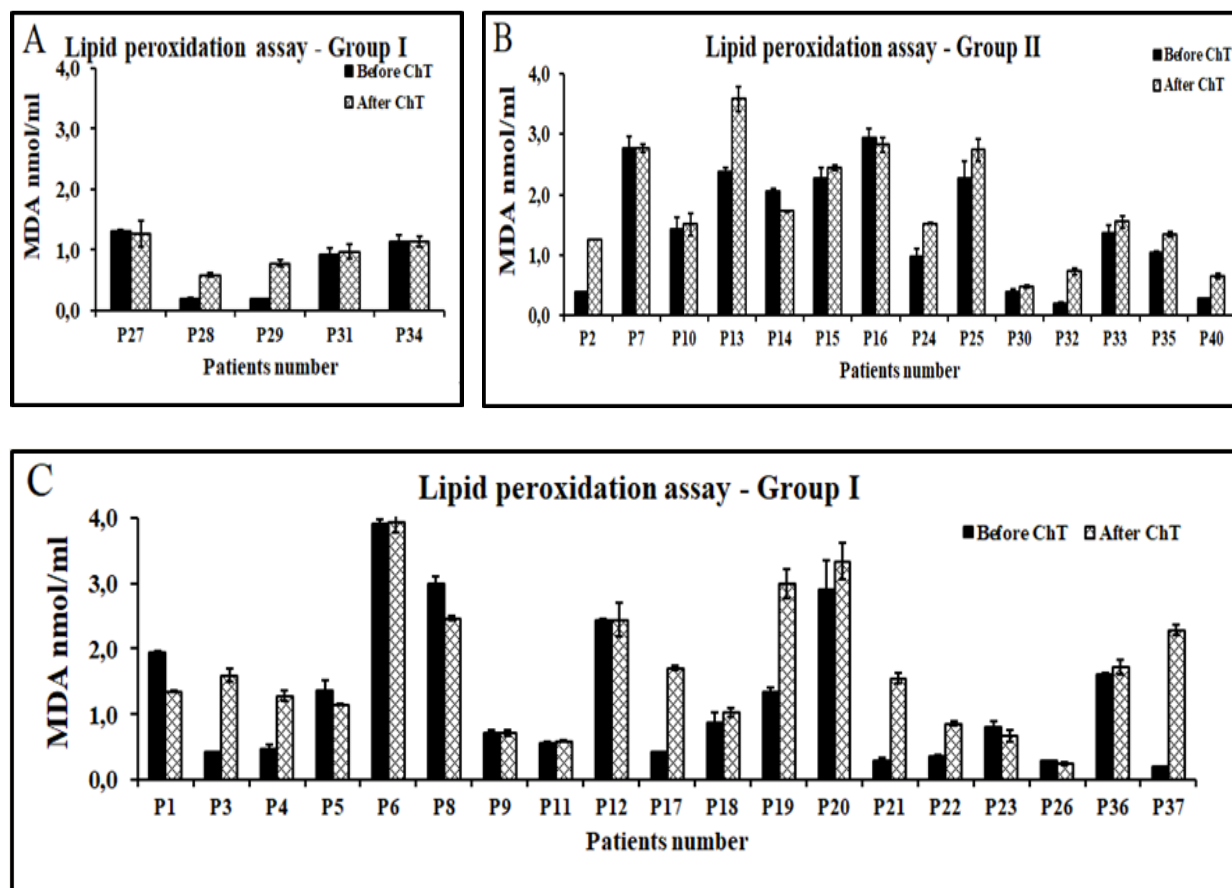


Фиг. D.24. Обобщен антиоксидантен скевинджър капацитет в система на генериране на  $O_2^{\bullet-}$  от  $KO_2$  при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Средните стойности на CL индекс като в Group II и Group III разликата е статистически достоверна. Като цяло както преди, така и след химиотерапия с нарастване на нивото на DPD корелира с намаляване на средната стойност на CL-индекса.

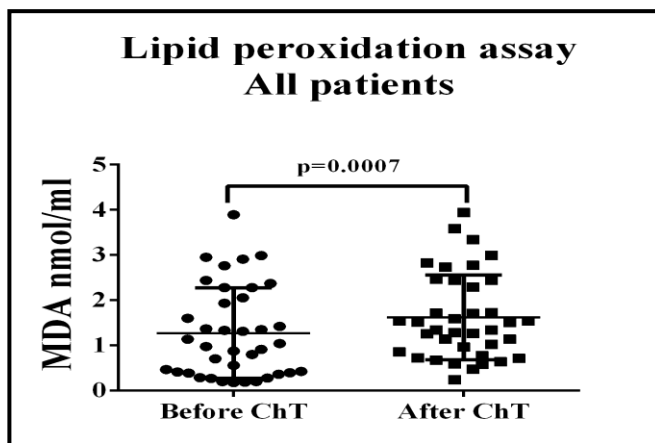
ТВА - RS метод (МДА квантифициране)

Липидната пероксидация е определена с минимални и максимални стойности на Индекс на липидна пероксидация (ИЛП) и количество образувани МДА продукти (nmol / L). Резултатите показват тенденция за достоверно нарастване на генерираните МДА продукти след 5-FU химиотерапия. На Фиг. D.25. са представени индивидуалните данни на всички пациенти за МДА продукцията преди и след химиотерапия при различни DPD нива в кръвната плазма. Ясно е изразено, че нарастване на нивото на DPD нараства броя на пациентите, при които химиотерапията засилила генерирането на МДА продукти.



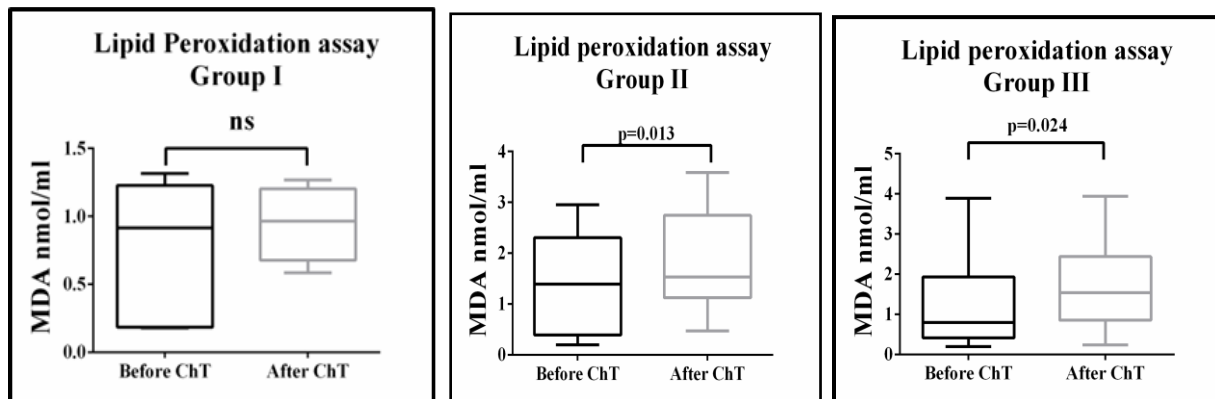
Фиг. D.25. Тотално ниво липидна пероксидация като генерирани МДА продукти при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Преди съответния цикъл на химиотерапия минималните и максимални стойности на ИЛП са 0.18 nmol / L и 3.89 nmol / L. След химиотерапия стойностите на ИЛП са 0.25 nmol / L и 3.94 nmol / L. Генерираните МДА продукти са 1.27 nmol / L и 1.62 nmol / L. За по-добра преценка на влиянието на лечението върху липидната пероксидация резултатите за всеки конкретен пациент преди и след химиотерапия са представени на Фиг. D.26.



Фиг. D.26. Тотално ниво на липидна пероксидация преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия

Анализът на резултатите от тези изследвания показва достоверно по-високо ниво на липидна пероксидация при пациентите от групи II и III, т. е. при по-високи нива на DPD химиотерапията може да има по-силен ефект върху редокс-статуса (Фиг. D.27.).



Фиг. D.27. Обобщено ниво на липидна пероксидация при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

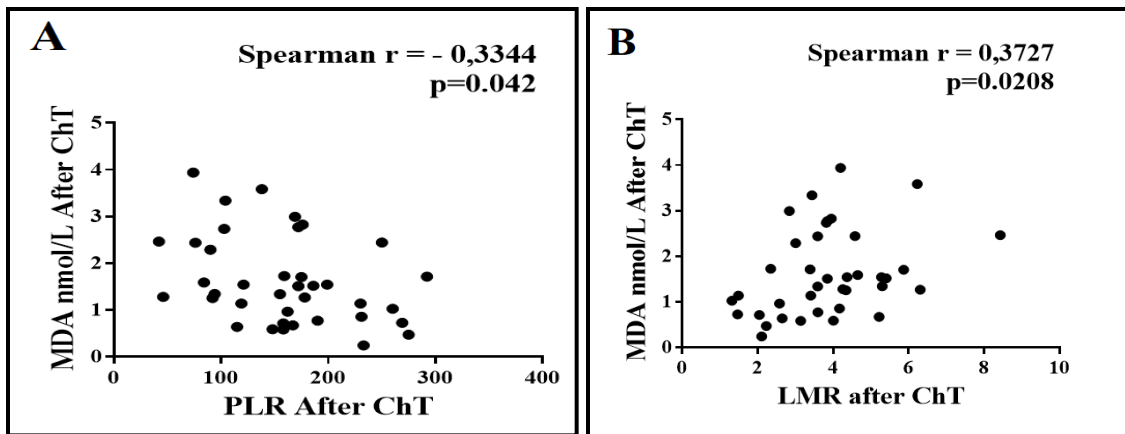
Обобщени данни за липидната пероксидация в система на генериране на МДА продукти чрез TBA - RS метод и МДА квантифициране са представени на Табл. D.13.

### DIHYDROPYRIMIDINE ХИМИОТЕРАПИЯ

Група	Before ChT	After ChT
A	0.75 $\pm$ 0.53	0.95 $\pm$ 0.28
B	1.48 $\pm$ 0.97	1.79 $\pm$ 0.94
C	1.26 $\pm$ 1.10	1.68 $\pm$ 1.00

Табл. D.13. Обобщен индекс на липидна пероксидация при различни DPD нива преди (Before ChT) и след (After ChT) химиотерапия  
 DPD - A  $\leq 0.15$  ng / mL, B 0.15 - 0.39 ng / mL, C  $\geq 0.39$  ng / mL

Корелация между промените в нивото на липидна пероксидация предизвикани от химиотерапия с флуоропиримидини и някои маркери на възпалителния процес, какъвто винаги се открива в / и около тумора, е изследвана чрез отношението тромбоцити / лимфоцити (PLR) и лимфоцити / моноцити (LMR). Приложен е метод на рангова корелация на Spearman. Резултатите от този анализ са представени на Фиг. D.28.



Фиг. D.28. Корелационен анализ между степента на липидна пероксидация (генирирани МДА продукти) и някои маркери на възпалителния процес  
A- PLR, B - LMR

## Е. Дискусия и обобщение на данните получени в проведените изследвания

Настоящият дисертационен труд е изграден върху данни получени в проведените от нас изследвания в две направления: изследвания с предимно химиотерапевтична (клинична) насоченост и изследвания с предимно теоретична (биофизична) насоченост. Привидно може да изглежда, че взаимната обвързаност между тези два аспекта на изследванията е повече индиректна, отколкото директна. В действителност, обаче изследванията относно окси-редукционния капацитет в плазмата на болни с коло-ректален карцином (CRC) и изследванията относно нивата на DPD в плазмата с цел квантифициране на риска от развитие на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при химиотерапията с 5-FU на пациенти с CRC са два аспекта на интегралните проучвания относно някои молекулни механизми на патофизиологията и фармакотерапията на CRC. Независимо от този факт, за по-детайлизиран анализ на данните получени от изследванията проведени в посочените две направления, дискусията по тях е представена в два самостоятелни под-раздела.

### Е. 1. Изследвания на нивото на PDP в кръвната плазма

#### *Демографски и нозологични характеристики на рекрутираните групи пациенти*

В настоящия раздел се анализират резултатите от изследвания на плазмените PDP нива в проби периферна кръв получени от 74 пациенти от двата пола, които са били подложени на химиотерапия с 5-FU. Броят на рекрутираните в изследванията пациенти позволява да бъдат направени достоверни анализи и някои съществени изводи. От рекрутираните пациенти 58.1 % са мъже и 41.9 % са жени. Това разпределение по пол е в съгласие със приетото становище, че по-голяма честота на малигнените тумори в СЧТ се наблюдава при мъжете в сравнение с честотата на тези тумори, която се наблюдава при жените. Понастоящем се вече валидирано, че най-честите малигнени тумори са карцинома на простатната жлеза при мъжете и карцинома на млечната жлеза при жените (Виж: Ред: К. Тимчева, Е. Кръстева, В. Цекова, 2012). В световен план CRC е вторият по честота малигнен тумор и продължава да се увеличава (Bar., et al., 2015). За някои близко-източни нации CRC е станал вече най-честият малигнен тумор сред мъжката популация (Al-Khateeb, M., et al., 2016). Данните от представените изследвания показват, че

разпределението по възраст на рекрутираните в изследванията пациенти е аналогично при мъжете и жените във възрастовите диапазони над 60 години. Освен това резултатите показват обезпокоителната тенденция на „подмладяване“ на малигнените заболявания в СЧТ, както при мъжете така и при жените, като достигат до 10 % от общия брой на всички рекрутирани пациенти. Тази тенденция се проявява убиквитерно във всички индустриални общества (American Family Physician, 2015). В представените тук изследвания с най-голяма честота са локализациите в сигмоидното и правото черво, което от всички коло-ректални локализации представлява 51.1 % за мъжете и 54.8 % за жените.

### *Онко-фармакологична корелация между плазмените нива на DPD и цитотоксичните ефекти на 5-FU*

Аксиоматична истина е, че 5-FU в комбинация с Oxaliplatin, Irinotecan, или самостоятелно е най-често прилаганата “first line” химиотерапия за третиране на пациенти с колоректален карцином (Gustavsson, B., et al., 2015). Представените резултати показват достоверно, че колкото по-високи са плазмените нива на DPD, толкова повече са благоприятните и по-малко неблагоприятните ефекти при химиотерапия с 5-FU. Анализът по групи пациенти показва, че при пациентите мъже се наблюдава тенденция с увеличаване на количеството DPD в плазмата да нараства и броят на пациентите, при които тези промени в параклиничните показатели и клиничната симптоматика са благоприятни и да намалява броят на пациентите, при които тези промени са неблагоприятни. В проведените изследвания тази тенденция се оказа при пациентите жени по-слабо проявена. Тези резултати естествено предизвикаха провеждането на следващия етап на проучването в който целта беше да верифицираме по възможност качествено и количествено дали и в каква степен съществува връзка между наблюдаваните клинични и параклинични промени след химиотерапията с 5-FU и квантифицираните от нас DPD плазмени нива. За решаване на тази задача създадохме оригинален интегрален емпиричен показател, който да квантифицира сумарните промени (спадане или увеличаване) на броя на лимфоцитите и тромбоцитите в периферната кръв след химиотерапия с 5-FU на хомогенни групи от пациенти с близки индивидуални DPD нива. В този контекст индивидуалните реакции към химиотерапията с 5-FU бяха градираны по разработената от нас скала с интензитет (1) ако промените на  $I(Ly)$  и  $I(Th)$  са до 10 %, с интензитет (2) ако промените са до 20 %, с

интензитет (3) ако промените са до 30 % и с интензитет (4) ако промените са над 30 %. Работната хипотеза допуска, че интегралния интензитет от предварително дефинирани групи от пациенти би представлявал емпиричен квантитативен детерминант на корелация между установените DPD нива в плазмата и цитотоксичността при 5-FU химиотерапията. Резултатите от тази серия показват убедително, че след химиотерапевтичен цикъл с 5-FU увеличаването на броя на пациентите с благоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели и намаляването на броя на пациентите с неблагоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели кореспондира с прогресивното нарастване на количеството DPD в плазмата. Тези данни са достатъчно убедителни за DPD субгрупите пациенти мъже. Обобщените данни от изследванията показват, че при пациентите мъже с DPD нива под 0.15 ng / mL отношението на увеличен спрямо понижен I ( Ly ) е 29 % / 71 % и на увеличен спрямо понижен I ( Th ) е 7 % / 93 %. В контраст на това при пациентите мъже с DPD нива над 0.70 ng / mL отношението увеличен / понижен I ( Ly ) е 71 % / 29 % и увеличен / понижен I ( Th ) е 45 % / 55 %. Анализът на получените данни показва, че тази тенденция е проявена не така категорично при пациентите жени.

Настоящото изследване трябва да бъде възприемано като пилотно проучване, с което се прави за първи път опит количествено да бъде представена зависимостта между нивата на DPD в кръвната плазма и клиничните прояви на цитотоксичност при провеждане на 5-FU химиотерапия. Това проучване обаче, няма претенциите да въвежда допълнителни критерии за добра лабораторна или добра клинична практики при химиотерапията с 5-FU. Анализът на данните за интегралните промени на I ( Ly ) и I ( Th ) аргументирано налага извода, че по определените количества DPD в плазмата могат да бъдат достоверно екстраполирани вероятните НЛР при химиотерапията с 5-FU.

Неотдавна в обстойни клинични проучвания е установено, че близо 30 % от пациентите с CRC и химиотерапия с флуоропиримидини развиват цитотоксични усложнения (Kodali, S., et al., 2016) при които леталитета, може да достигне 0.5 % (Van Kuilenburg, A.B.P., 2004, Dhelens, C., et al., 2015). В проведените от нас изследвания концентрацията на DPD в кръвната плазма може да бъде в широк диапазон: при отделните пациенти варира в нива от под 0.15 ng / mL до над 0.70 ng / mL. В предишни изследвания е установено, че може да има 20-кратни разлики в нивата на DPD в плазмата при отделните индивиди (Etienne, M. C., et

al., 1995). В съгласие с това становище са данни на други автори, че експресията на DPD е положителна в 39 % от пациентите (Fang, L., et al., 2016). Други автори съобщават по-високи нива на експресия (Ezzeldin, H., Diasio, R. 2004, Xiao, J., et al., 2005). Емперично се приема, че по-високи нива на DPD може да корелират с резистентност към химиотерапията с 5-FU, докато по-ниски нива на DPD може да корелират с добра ефикасност и проявена токсичност на химиотерапията с 5-FU (Kirihara, Y., et al., 1999). В популационни проучвания е установено, че при 5 % от населението не се открива DPD ензимна активност (Mori, K., et al., 2000). В други 3-5 % има парциален дефицит на DPD (Rumiato, E., et al., 2013). Ако при такова състояние се налага химиотерапия с флуоропиримидини има вероятност да се появят застрашаващи живот усложнения. На основата на клинични наблюдения емпирично е прието, че токсичните прояви при химиотерапия с флуоропиримидини са по-тежки при жените, отколкото при мъжете (Chansky, K., et al., 2005). Трябва да се има предвид, че дозиране, респ. индивидуализиране на флуоропиримидините базирано само на фармакокинетичен скрининг може да бъде неточно, защото DPD дефицита не е единствения детерминант на тази токсичност. Чернодробни метастази и стеатоза, предизвикана от системна химиотерапия, могат да забавят лекарствения метаболизъм (Ramadori, G., Cameron, S., 2010), а инфламаторните медиатори могат да предизвикат *down regulation* на ензимната система P450 (Harvey, R. D., Morgan E. T., 2014). Това предполага по-комплексен подход, реализиран с фармакогенетично / фармакокинетично тестиране (Falvella, F. S., et al., 2015).

Понастоящем съществуват достатъчно добре идентифицирани биомаркери на лекарствените продукти за химиотерапия с молекулен таргет (Vokenmeyer, C., et al., 2000). В този смисъл много полезен при химиотерапия на пациенти с CRC се явява техния RAS статус, но за сега няма използваем биомаркер, който би могъл да предскаже реакцията на туморните клетки при третиране с 5-FU (Ochiai, T., et al., 2014). Авторите предлагат да се използва отношението orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) / dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) като параметър за предвиждане на ефекта от терапията с 5-FU. Тези ензими системи са първите въввлечени в OPRT-активиране (Tokunaga, Y., et al., 2007), респ. DPD-инактивиране (Ishikawa, M., et al., 2008) на въведения 5-FU. Според авторите малки стойности на това отношение могат да се дължат на ниска OPRT активност или висока DPD активност и съответстват на значително по-неблагоприятни за пациента обща

преживяемост и продължителност на ремисията. В онкологичната практика е добре известно, че ефекта от третирането с 5-FU варира при всеки конкретен пациент, което прави трудно предвидим резултата от терапията. Неотдавна е бил предложен тест за преценка на ефекта от 5-FU постоперативната химиотерапия на пациенти с CRC (Bai, W., et al., 2015). Теоретично това е обосновано от ключовата роля на ензимите thymidylate synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP) и dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) за фармакодинамиката на 5-FU. При този тест върху парафинови проби от туморната тъкан се извършва имунохистохимично и флуоресцентно PCR квантифициране на двата ензими. Авторите намират, че при силна ензимна експресия терапевтичната ефективност на 5-FU е слаба. Този параметър може да бъде използван като индикатор за ефективност на приложената химиотерапия. Общоприето е, че химиотерапия с дихидропиримидинови лекарствени продукти е конвенционалната „първа линия“ терапия на пациентите с колоректален карцином. При тази терапия, обаче настъпват токсични прояви, които в някои случаи могат да са застрашаващи живота на пациентите, и дори да имат летален изход. Ежегодно съобщаваните случаи на 5-FU токсичност с летален край в САЩ са над 1100 (Vamat, M. K., et al., 2011). Такива инциденти на 5-FU токсичност с летален край всяка година са над 200 в Италия, и във Франция (Boisdron-Celle, M., et al., 2007).

Друг подход за предвиждане на висока 5-FU токсичност е биохимичен. С тест *ex vivo* ензимно разграждения 5-FU в мононуклеарни клетки от периферна кръв се квантифицира като nmol / mL (Lostia, A. M., et al., 2009). С тази методология изследователи от този екип верифицират т. н. “бързи” и “бавни” тип метаболитатори на 5-FU, като и за двата типа съществува висок риск за развитие на висока 5-FU токсичност (Mazzuca, F., et al., 2016). Според авторите този метод е показал, че в 10 % от цялата популация съществува висок риск за сериозни 5-FU индуцирани нежелани реакции. Този брой е значително по-голям от числото затрашени от 5-FU токсичност, установено с другите рутинни методи (1.3 % от популацията). Други автори прилагат аналогичен подход, като квантифицират uracil и dihydrouracil в кръвната плазма и по отношението dihydrouracil / uracil определят степента на DPD дефицит (Ciccolini, J., et al., 2006). Цитираните по-горе два метода могат да имат известно предимство с това, че позволяват бързо и лесно да се предсказва както евентуален DPD дефицит, така и риск за поява на токсични реакции, преди да е започнала 5-FU терапия. Методът, който приложихме в проведените от нас изследвания може да

има предимства подобни на дискутираните по-горе. При това с такъв метод се определя количеството DPD в кръвната плазма в ng / mL, като за извършване на измерването е необходимо малко време в рамките на един работен ден.

Състояние на ензимен DPD дефицит е херeditарно автозомно рецесивно нарушение, което се среща в ограничен брой хора. Индивидите, които имат копия на два мутирала алели са DPD дефицитни хомозиготи и показват нулева DPD ензимна активност със значителен брой тежки симптоми, проявени от ранно детство като хипертония, припадъци, мантална ретардация (Van Kuilenburg, A. B. P., et al., 1999). Индивидите, които имат копие на един мутирал алел са DPD дефицитни хетерозиготи и показват парциална DPD ензимна инсуфициенция (Mercier, C., Ciccolini, J., 2006).

Понастоящем липсва официална регламентация, която нормативно да осигурява основания за тестване на ензимната DPD активност при всеки пациент, получаващ 5-FU химиотерапия (Tsutsui, M., et al., 2018). Тази ситуация започва да се преценява във все повече страни с развито здравеопазване като пропуск на здравните осигурителни системи. Важно изискване към всички тестове предложени за скрининг на активност е медицинските характеристики на теста да се съчетават с приемливи икономически показатели за тяхното прилагане. В този контекст определянето на *скорост на DPD разграждане в мононуклеарни клетки от периферна кръв* като тест за предсказване на токсични реакции при 5-FU терапия може да има съществени предимства пред популярните понастоящем фармакогенетични и фармакокинетични методи (Mazzuca, F., et al., 2016). Авторите твърдят, че цената за подобен единичен тест без разходите за труд е ниска (около 10 долара) в сравнение с разходите, които се налага да правят онкологичните клиници (стотици долари) за третиране на пациенти с тежки токсични реакции индуцирани от 5-FU химиотерапия (Delea, T. E., et al., 2002).

Освен от херeditарна DPD ензимна инсуфициенция, токсични 5-FU реакции могат да бъдат предизвикани от разнообразни „технически“ причини, като напр. грешки в терапевтичната схема, вкл. неточно пре-програмирана инфузионна помпа, неточно изчислена доза, неадекватна схема на дозиране, или от стандартна дозировка, но при понижен клирънс (Lexicomp. W. K. Health, 2016). Успешно като 5-FU антидот при тези състояния е бил приложен Uridine triacetate (Vaudo, C. E., et al., 2016). Знае се, че 5-FU е потиска силно thymidylate synthase (TYMS), която е основния инхибиторен таргет при

химиотерапия с 5-FU. Methylene tetrahydrofolate reductase катализира генерирането на редуциран folate-кофактор, който има важно значение за TYMS инхибицията (Schwab, M., et al., 2008). Uridine triacetate (UTA) е *uridine pro-drug*, който е одобрен от FDA през 2015 година като фармакологичен 5-FU антидот (Ma, W., et al., 2016). Лекарственото средство се прилага за спешно лечение на възрастни и педиатрични пациенти при свръх-дозирание на 5-FU и не се препоръчва да бъде използван при не-спешни състояния. Обичайната UTA дозировка е 10 g или 6.2 g / m<sup>2</sup>, p.o., през 6 часа (общо 20 дози) за 5 дни, при добра обща поносимост (Ison, G., et al., 2016). Прилагането на UTA на пациенти с DPD ензимна недостатъчност може да бъде ефикасно при условие, че дефицит DPD е верифициран достатъчно рано (Saif, M. W., Diasio, R. B., 2016). До края на 2019 година този лекарствен продукт не е получил одобрение от ЕМА (Lampropoulou, D. I., et al., 2019) и за сега е достъпен само за пациенти в САЩ. Приложеният от нас тест за количествено определяне на DPD в кръвна плазма също е с ниска себестойност. Кит съдържащ около 70 теста има цена около 1000 долара и още толкова са работните разходи за извършване на тестовете. Това означава, че цената на подобно единично тестиране може да бъде под 50 лв. Важно условие за ефективното прилагане на метода е логистичната подготовка за всеки етап да бъде подготвена прецизно.

## Е. 2. Изследвания на окислително - редукционния капацитет на пациентите

Генерирането на активни форми на кислорода е неизбежен компонент в каскадите на молекулен търновер в жизнените процеси при всички аеробни организми вкл. човешкото тяло (Briegleb, K., et al., 2012). Известно е, че патофизиологичния механизъм на малигнените процеси включва нарушения в редокс-хомеостазата в организма [Ghoneim, A., et al., 2020]. Анти-туморното действие на голям брой цитостатици масово използвани в онкологичната химиотерапия, е съпроводено със свободен-радикал-медирано активиране на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Съпътстващите токсични ефекти от провежданата при редица онкологични заболявания химиотерапия могат също да променят нивото на оксидативен стрес в организма на пациента. В този контекст редокс-хомеостазата и промените в нея при онкологични пациенти са обект на много-факторни въздействия, потенциращи промени в степента на генериране на АФК, и на оксидативно

увреждане от свободни радикали, което резултира в патофизиологична дисфункция предопределена от натрупването на оксидативно увредени молекули (Valko, M., et al., 2006). Измененията се проявяват както локално в туморната тъкан, така и на организмово ниво (Conklin, K. A., 2004). Множеството детерминанти са наложили необходимостта от приложение на редица методи, с които могат да бъдат изследвани различни параметри използвани като индикатори за настъпилите изменения в окислително - редуционната хомеостаза, генерирането на АФК, последиците от това и способността на организма да толерира оксидативния стрес. Методите са свързани с оценка на ефективността на антиоксидантните защитни системи, с количествена оценка на не-ензимни и ензими антиоксиданти и проверка за изменения в тяхната активност (общ анти-оксидантен статус (TAS), общ окислителен статус (TOS), индекс на оксидативен стрес (OSI), фериредуционна активност), както и с количествено определяне на нивото на редица маркери на оксидативния стрес (Ladas, I.J., et al., 2004). В научната литература е налична обширна информация относно количествената оценка на вариациите в не-ензимни и ензимни анти-оксиданти и тяхната активност при пациенти с колоректален карцином, както в туморната тъкан, така и в целия органзъм (Zińczuk, J., et al., 2019, Gorcevic, K.R., et al., 2013].

В този контекст, с цел получаването на нова допълваща информация, в настоящото изследване е проследен ефекта на провежданата адювантна химиотерапия по схема FOLFOX-4 на фона на различни индивидуални DPD нива върху редокс - хомеостазата на пациенти с различен стадий на колоректален карцином. Изследването е насочено към преценяване на възможностите на организма да елиминира химични и биологично-релевантни радикали, а също така и измененията в тях. С цел получаване на по-пълна представа за резултата от евентуално настъпилите изменения, е направена количествена оценка на продуктит маркиращи оксидативна увреда на плазмените липиди.

Първата група проведени изследвания включва спектрофотометрични методи за оценка на тотален анти-оксидантен капацитет на кръвна плазма. чрез две алтернативни моделни системи. В едната е изследвана способността на кръвната плазма да намалява концентрацията на стабилния катион радикал на 2,2'-азинобис (3-етилбензотиазолин-6-сулфонова киселина (ABTS<sup>•+</sup>), а в другата е оценена фери-редуционна активност на кръвната плазма. Получените резултати показват различен ефект в двете системи в

зависимост от използваният индикатор и най-вероятно е свързано с различните молекулни механизми на протичащите реакции в системите, и с различната способност на отделните плазмени компоненти да взаимодействат с индикаторите. Поради този комплексен характер на показателя се препоръчва едновременна оценка на тотален анти-оксидантен капацитет с повече от една методика с цел коректно интерпретиране на резултатите. По литературни данни способността на плазмата да понижава абсорбцията в ABTS-системата се дължи основно на плазмени анти-оксиданти като албумин (43 % - 53 % от ефекта), пикочна киселина (33 % от ефекта), аскорбинова киселина,  $\alpha$ -токоферол и билирубин (Miller, N. J., et al., 1993). Други автори допускат връзка на данните от ABTS-анализа с нивото на глутатион в кръвта (Erel, O., 2003). Като основни представители на механизмите свързани с фери-редукционната активност се приемат пикочната киселина, билирубин, Витамин С и Тролокс, но ефекта на протеините е слабо изразен (Benzie, I. F., Szeto, Y. T., 1999]. Данните получени чрез ABTS-метода категорично отхвърлят възможността за повлияване на определяния в системата показател от провежданата FOLFOX-4 химиотерапия, както и отсъствието на връзка между отчетените изменения и плазменото DPD ниво. При използването на FRAP-метод е отчетено статистически значимо понижение на фери-редукционната активност, което е индикация за понижен потенциал на изброените основни участващи плазмени анти-оксиданти. Проследяването на влиянието на нивото на DPD върху разликата в средните стойности за извадките преди и след провеждане на химиотерапията, показва липса на статистическа значимост в групата с ниво под 0.15 ng / mL и наличие на изразено статистически значимо повлияване при двете групи с ниво над 0.15 ng / mL. При тях беше отчетена статистически значима разлика и нарастване на достоверността та с нарастване на нивото на ензима. Получените данни за ABTS-системата са в съгласие с предходни изследвания на други авторски колективи. Разлики в определяния по този метод показател, при онкологични пациенти са доказани само при сравняването им със здрави лица, и не е установен ефект на химиотерапията в зависимост от стадия на заболяването (Robev, B., et al., 2021, Wu, R., et al., 2017, Feng, J. F., et al., 2012, Wang, D., et al., 2011). Друга е ситуацията при фери-редукционната активност. Получените от нас резултати са в съгласия с литературни данни за връзка между показателя и броя направени цикли на химиотерапия с флуоропиримидини, и с въвежданото количество цитостотик (Zińczuk, J., et al., 2019, Singh, G., et al., 2010).

Като следващ етап на изследванията е проследена скевинджър-активност в кръвната плазма на пациентите чрез луминол-зависима хемилуминесценция на някои от биологично значимите АФК като супероксидни радикали и хипохлоритни йони. Тези АФК имат доказана роля в карциногенезата. Те са активно генерирани главно в солидната туморната тъкан, но промените в тези процес могат да бъдат убиквитерни в резултат на циркулиращи туморни клетки, странични ефекти на химиотерапията свързани с миелотоксичност и възпалителни реакции. Всичко това в значителна степен е свързано с промени в капацитета на кръвната плазма да елиминира АФК (Naklar, G., et al., 2001). Проведените изследвания показват, че приложената химиотерапия предизвиква статистически значима разлика в средните стойности на CL-SI индекса на пробите взети преди и след химиотерапевтичен цикъл с 5-FU. И в двата случая наблюдаваният ефект е понижаване на стойностите на индекса CL-SI, т. е. намаляване на капацитета на кръвната плазма да елиминира АФК след химиотерапия с 5-FU. В системата съдържаща хипохлорит е установено, че тенденцията за достоверно нарастване на разликата между стойностите преди и след третиране при отделните групи пациенти корелира с нарастване на DPD нивото в кръвната плазма. В система със супероксид, където действат най-малко два различни механизма на елиминиране (скевинджър-ефект и ензимен път), разликата в средните стойности преди и след третиране е недостоверна при пациенти с DPD нива под 0.15 ng / mL. Данните от проведените изследвания не дават възможност за категоричен доколко промените в концентрацията на супероксидния анион-радикал са резултат само на изменения в скевинджърните свойства на плазмата, и / или на променена активност на ензимите системи отговорни за елиминиране на супероксида. Получените резултати от системите за оценка на тоталната анти-оксидантна активност и скевинджър-ефект на плазмата обосноваха провеждането на изследвания за оценка на оксидативния статус на пациентите преди и след цикъл на химиотерапия с 5-FU чрез определяне на нивото на MDA-подобните продукти в кръвна плазма. Данните за този показател показват, че описаните изменения в другите системи могат да резултират в изменения на нивото на оксидативен стрес в организма на пациентите. Изследванията показват убедително че оксидативните увреждания след химиотерапевтичен цикъл засягат голяма част от биологично-важните молекули. Получените данни показват, че след 5-FU химиотерапия има достоверно корелация между количеството генерирани MDA - продукти и

отношението тромбоцити / лимфоцити и лимфоцити / моноцити. Направеният анализ по групи пациенти показва достоверно, че приложената химиотерапия води до промени в процесите на елиминиране на АФК, което не може да бъде компенсирано от организма. Намаляването на скевинджър-капацитета и понижението на фери-редукционната активност са съществени и предизвикват изместване на окси-редукционния баланс в организма. От една страна това може да бъде свързано с ексцесивна продукция на АФК, предизвикана от *per se* механизмите на действие на конкретния лекарствен продукт и изчерпване на анти-оксидантния потенциал, което допускат други автори при химиотерапия на онкологичните заболявания (Güçlü, H., et al., 2018, Conklin, K. A., et al., 2004). Повишеното ниво на МДА-продуктите показва понижения капацитет на защитните системи да елиминират генерираните в организма радикали и / или частично да възстановяват предизвиканите от тях увреждания.

От друга страна, това може да бъде свързано с неизбежния при КРК системен възпалителен процес, маркерите за който могат да бъдат в известна степен показателни за генетично предразположение към толериране / ефикасен метаболизъм на приложените химиотерапевтични лекарствени продукти.

## Ф. И З В О Д И

В системни клинични проучвания и лабораторни изследвания е установено, че при химиотерапия на пациенти с колоректален карцином нивото на Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) в кръвната плазма е фактор, който може да влияе съществено върху интензитета на нежеланите лекарствени реакции и окислително-редукционния статус.

Данните от направения демографски и нозологичен анализ на рекрутираната кохорта пациенти показват, че 58.1 % са мъже и 41.9 % са жени. Това разпределение по пол е в съгласие с приетото становище, че при мъжете честотата на малигнените тумори в стомашно-чревния тракт е по-голяма, отколкото при жените.

Диагнозата *carcinoma recti* е по-честа при мъжете (32.5 %), в сравнение с жените (25.8 %). За разлика от тях диагноза *carcinoma colonis ascendens* или *colonis descendens* е по-честа при жените (12.9 % и 29 %) в сравнение с мъжете (4.7 % и 18.7 %).

Установено е, че няма статистически значима разлика в средните стойности на Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвната плазма на пациентите мъже и жени. Измерените DPD нива са  $0.38 \pm 0.35$  ng / mL при мъжете и  $0.35 \pm 0.26$  ng / mL при жените.

Данните от изследванията показват, че плазмените нива на DPD варират в широк концентрационен диапазон. Съобразно с това пациентите са разделени в група с DPD ниво около и по-ниско от средната стойност и група с DPD ниво по-високо от средната стойност.

Установено е, че след химиотерапевтичен цикъл с 5-Fluorouracil (5-FU) нараства броя на пациентите с благоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели и намалява броя на пациентите с неблагоприятни промени в клиничната симптоматика и параклиничните показатели, което в пряка корелация с прогресивното нарастване на нивото на Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвната плазма.

Данните показват, че при пациентите мъже с DPD нива под 0.15 ng / mL отношението увеличен / понижен I ( Ly ) е 29 % / 71 % и на увеличен / понижен I ( Th ) е 7 % / 93 %. В контраст на това при пациентите мъже с DPD нива над 0.70 ng / mL отношението увеличен / понижен I ( Ly ) е 71 % / 29 % и увеличен / понижен I ( Th ) е 45 % / 55 %. Тази тенденция не е проявена категорично при пациентите жени.

Резултатите от изследване на оокси-редукционния статус показват, че след цикъл на химиотерапия с 5-FU стойностите на CL-SI индекса са понижени, т. е. намалява се капацитета на кръвната плазма да елиминира активните форми на кислорода.

Анализът на получените резултати показва, че след 5-FU химиотерапия съществува достоверна корелация между количеството генерирани MDA - продукти и отношението тромбоцити / лимфоцити и лимфоцити / моноцити.

Резултатите показват, че при химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти генерираните MDA - аналози, радикали  $O^{2\bullet}$  от  $KO_2$  и CL - SI индекс нарастват. Това е доказателство за намален капаците на защитните системи в кръвната плазма да елиминират образуваните в организма радикали и / или частично да възстановяват предизвиканите от тях увреждания.

## Г. П Р И Н О С И

Проведено е първото в България изследване на ензима Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвна плазма на пациенти от двата пола с колоректален карцином след дадено от тях информирано съгласие, които са включени в цикъл на комплексна химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти, като най-често това е 5-Fluorouracil.

За първи път е проведен анализ на окислително-редукционния капацитет в кръвната плазма на пациенти от двата пола с колоректален карцином след дадено от тях информирано съгласие при завършен цикъл на комплексна химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти, като най-често това е 5-Fluorouracil.

Приложен е оригинален модел който дава възможност за квантифицирана оценка на корелацията между нивото на Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвната плазма и интензитета на нежеланите лекарствени реакции, предизвикани от химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти.

Приложен е ELISA тест за определяне на концентрацията на Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвна плазма с добри лабораторни и икономически показатели като ниска цена, лесно и бързо изпълнение и приемливи схеми за логистична организация.

Направена е предварителна преценка за икономическа целесъобразност и евентуално регламентирано въвеждане в клиничната практика на мониторинг на плазмените нива на Dihydropyrimidine dehydrogenase за всички пациенти, на които е предвидена химиотерапия с флуоропиримидинови лекарствени продукти.

Установена е обратна корелативна зависимост между интензитета на нежелани ефекти от химиотерапията с флуоропиримидинови лекарствени продукти върху клетките в периферната кръв от левкоцитния и тромбоцитен ред и нивото на ензима Dihydropyrimidine dehydrogenase в кръвната плазма.

Установено е, че химиотерапията с флуоропиримидинови лекарствени продукти може да понижи редокс-капацитета в кръвната плазма. Показано е, че това понижаване е по-слабо изразено при по-високи плазмени нива на Dihydropyrimidine dehydrogenase.

## Н. ЛИТЕРАТУРА

Alcindor, T., Beauger, N. Oxaliplatin: A review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr. Oncology* 18, 18-25, 2011.

Al-Khateeb, M., Awidi, A., Al-Hadidi, K., Battah, A. Low incidence of the DPD IVS14+1G>A polymorphism in Jordanian breast and colorectal cancer patients. *Asian Pacific J. Cancer Prevent.* 18, 1651-1654, 2016.

Allegra, C. J., Yothers, G. A., O'Connell, M. J. Overall survival (OS) and updated disease-free survival (DFS) results of the NSABP C 08-trial assessing Bevacizumab (B) in stage II and III colon cancer. Annual Meeting ASCO, R 3508, Chicago 2011.

American Family Physician. Colorectal cancer screening and surveillance. *Am. Family Physician*, March 15 2015. [Http://www.aafp.org/ap/20150115/p93.html](http://www.aafp.org/ap/20150115/p93.html).

Amstutz, U., Froehlich, T. K., Jargiader, C. R. Dihydropyrimidine dehydrogenase gen as a major predictor of severe 5-Fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 12, 1321-1336, 2011.

Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schillens, J. H. M., Swen, J. J., Klei, T. E., McLeod, H. L., Klaude, K. E., Diasio, R. B., Schwab, M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 103, 210-216, 2018.

Andre, T., Boni, C., Navarro, M. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II and III colon cancer in the MOSAIV trial. *J. Clin. Oncol.* 27, 3109-3116, 2009.

Arango, D., Wilson, A., Shi, Q. Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br. J. Cancer* 91, 1931-1946, 2004. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602215>.

Aravantinos, G. Fluoropyrimidine toxicity and DPD deficiency. A case report of early onset lethal capecitabine-induced toxicity and mini review of the literature. Uridine triacetate: Efficacy and safety as antidote. Is it accessible outside USA? *J. Oncol. Pharm. Practice* 9, 1-7, 2019.

Armaghany T. Wilson, J. T., Chi, Q., Mills, G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* 5, 19-27, 2012.

Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M. Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. Global

patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 66, 683-691, 2017.

Asakawa, T., Matsushita, S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids* 15, 137-140, 1980.

Bai, W., Wu, W., Zhang, P., Xi, Y. Correlation between expression levels of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase, and efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8, 12333-12345, 2015.

Bamat, M. K., Tremmel, R., Eberwine, S. F., Garcia, R., Saydoff, J. A., Von Borstel, R. uridine triacetate for prevention of 5-FU toxicity due to dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. *J. Clin. Oncol.* 29, Suppl. ASCO Ann. Meeting Abstr. Part I, 2011.

Batchelor, T. A., Sorensen, A., G., Di Tomaso. E. AZD2171, a pan-VAGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 11, 3-95, 2007.

Benade, L., Howard, T., Burk, D. Sinergic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology* 23, 33-43, 1969.

Bennett, J. E. Antifungal agents. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds.: L. Brunton, B. Chabner, B. Knollmman. Chapter 60, pp. 1571-1591, McGraw Hill Medical, New York, 2011.

Benzie, I. F., Szeto, Y. T. TTotal antioxidant capacity of teas by the ferric reducing / antioxidant power assay. *J. Agric. Food Chem.* 47, 633-636, 1999.

Benzie, I. F., Strain, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 239, 70-76, 1996.

Beumer, J. H., Chu, E., Allegra, C., Tanigawara, Y., Nilano, G., Diasio, R., Kim, T. W., Mathjissen, R. H., Zhang, L., Arnold, D., Muneoka, K., Boku, N., Joergr, M. Therapeutic drug monitoring in oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 105, 598-613, 2019.

Boisdron-Celle, M., Capitain, O., Faroux, R. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pretherapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of multiparametric approach. *Semin. Oncology* 44, 13-23, 2017.

Boisdron-Celle, M., Remaud G., Traore S., Poirier, A. L., Gamelin, L., Morel, A.,

Gamelin E. 5-Fluorouracil-related toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Letts.* 249, 271-282, 2007.

Bokenmeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without ectuximab in the first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 27, 663-671, 2000.

Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. J., Krause, K-H. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med. Wkly.* 142, 13659, 2012.

Brown, K. G. M., Solomon, M. J., Mahon, K., O'Shannassy, S. Management of colorectal cancer. *BMJ* 366, 14561, 2019.

Campbell, A. K. Chemiluminescence: principles and applications in biology and medicine. VCH, Chap. 5, Cambridge 1988.

Cancer Staging Handbook. Eds.: S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton. Springer, New York, 2010.

Cavaletti, G., Tredice, G., Petruccioli, M. G., Donde, P., Marmioli, P., Minoia, C., Ronchi, A., Boyssas, M., Etienne, G. G. Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *Eur. J. Cancer* 37, 2457-2463, 2001.

Chazal, M., Etienne, M. C., Rene, N., Bourgeon, A., Richelme, H., Milano, G. A. Link between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells and liver. *Cli. Cancer Res.* 2, 507-510, 1996.

Chabner, B. A. General principles of cancer chemotherapy. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds.: L. Brunton, B. Chabner, B. Knollmman. Chapter 60, pp. 1667-1675, McGraw Hill Medical, New York, 2011.

Chabner, B. A., Bertini, J., Cleary, J., Ortiz, T., Lane, A., Surko, J. G., Ruan, D. Cytotoxic agents. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds.: L. Brunton, B. Chabner, B. Knollmman. Chapter 62, pp. 1677-1730, McGraw Hill Medical, New York, 2011.

Chansky, K., Benedetti, J., Macdonald, J. S. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 103, 1165-1171, 2005.

Ciccolini, J., Del Re, M., Danesi, R. Predicting fluoropyrimidine-related toxicity: turning wish to will, the PAMM-EORTS position. *Ann. Oncology* 29, 1893-1894, 2018.

Ciccolini, J., Mercier, C., Evrard, A., Duhan, L., Boyer, J. V., Duffaud, F., Richerd, K., Blanquichett, C., Milano, G., Blesius, A., Durand, A., Richerd, K., Favre, K. A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy. *Ther. Drug Monit.* 28, 678-685, 2006.

Clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 350, 2050-2059, 2004.

Colorectal cancer statistics approved by the cancer net editorial board. 01, 2020. <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>.

Conklin, K. A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr. Cancer Ther.* 3, 294-300, 2004.

Corcoran, R. B., Grothey, A. Efficacy of immunotherapy in microsatellite stable or mismatch repair proficient colorectal cancer. Fact or fiction? *JAMA Oncology* 6, 823-824, 2020.

Cordier, P. Y., Nau, A., Ciccolini, J. 5-FU induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: a report of two cases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 68, 823-826, 2011.

Dean, L. Capecitabine therapy and DPYD genotype. In: *Medical Genetics (Summaries Internet)*. Eds.: V. Pratt, H. McLeod, W. Rubinstein. NCBI, Bethesda, 2012.

Deenen, M. J., Meulendijks, D., Cats, A. Upfront genotyping of DPYD\*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: A safety and cost analysis. *Clin. Oncol.* 34, 227-234, 2016.

De Falco, V., Natalicchio, M. I., Napolitano, S., Coppola, N., Conzo, G. A case report of severe fluoropyrimidine-related toxicity due to an uncommon DPYD variant. *Medicine* 98, 57-59, 2019.

De Gramont, A., Louvet, C., Andre, T. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: Evolution of regimen. *Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovarie et Digestifs (GERCOD)*. *Eur. J. Cancer* 34, 619-626, 1998

Dekker, E., Tanis, P. J., Leugels, J. L. A., Kasi, P. M., Wallace, M. B. Colorectal cancer. *Lancet* 394, 1467-1480, 2019.

Delea, T. E., Vera-Lonch, M., Edelsberg, J. S., McGarry, L., Anton, S., Uleickas-Yood, M., Oster, G. The incidence and cost of hospitalization for 5-FU toxicity among Medicare

beneficiaries with metastatic colorectal cancer. *Value Health* 5, 35-43, 2002.

Demb, J., Earls, A., Martinez, M. E. Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site. *BMJ Gastroenterol.* 6, 2019. Doi:10.1136/bmjgastro000313.

DePalma, F.D. E., D'Argenio, V., Pol, J., Kroemer, G., Maiuri, M. C., Salvatore, . The molecular hallmarks of the serrated pathway in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 11, 10-17, 2019. Doi:10.3390/cancers11071017.

Dhelens, C., Bonadona, A., Thomas, F., Chapuis, Potton, L., Marsili, S., Bedouch, P., Schwebel, C. Lethal 5-fluorouracil toxicity in a colorectal patient with severe dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. *Int. J. Colorectal Dis.* DOI 10.1007/s00384-015-2191-0.

Diasio, R. B., Beavers, T. L., Carpenter, J. T. Potential importance of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil induced toxicity. *J. Clin. Invest.* 81, 47-51, 1988.

Di Paolo, A., Danisi, R., Falcone, A. Relationship between 5-fluorouracil disposition , toxicity, and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in colorectal patients. *Ann. Oncol.* 12, 1301-1306, 2001.

Dow, L. E. Apc restoration promotes cellular differentiation and reestablishes crypt homeostasis in colorectal cancer. *Cell* 161, 1539-1552, 2015.

El-Shami, K., Nallapareddy, S., Messersmith, W. Systemic therapy for colon cancer. Early diagnosis and treatment of cancer series, *Colorectal cancer* 1, 167-183, 2011. Doi:10.1016/b978-1-4160-4686-8.50020-8.

Erel, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *37*, 277-285, 2004.

Etienne, M. C., Chatelut, E., Pivot, X. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. *Eur. J. Cancer* 34 92-97, 1998.

Etienne, M. C., Milano, G., Renee, F. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *Bulletin di cancer* 82, 705-719, 1995.

European Medicine Agency. Updated Joint Assessment Report. EMA, November 22, 2019.

Ezzeldin, H., Diasio, R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetics syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clinical colorectal cancer* 4, 181-189, 2004.

Ezzeldin, H., Lee, A., Mattison, L., Diasio, R. Methylation of the DPYD promoter: an alternative mechanism for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 11, 8699-8705, 2005.

Falvella, F. S., Caporale, M., Cheli, S., Martinetti, A., Berenato, R., Maggi, C., Niger, M., Ricchini, F., Bossi, I., Di Bartolomeo, M., Sattotetti, M., Bernardi, F. F., De Braud, F., Clementi, E., Pietrantonio F. Undetected toxicity risk in pharmacogenetic testing for dihydropyrimidine dehydrogenase. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 8884-8889, 2015, DOI 10.3390/ijms16048884.

Fang, L., Jiang, Y., Yang, Y., Zheng, Y., Zheng, J., Jiang, H., Zhang, S., Lin, L., Zheng, J., Zhang, S., Zhuang, X. Determining the optimal 5-FU therapeutic dosage in the treatment of colorectal cancer patients. *Oncotarget* 7, 81880-81887, 2016.

Feng, . F., Lu, L., Zeng, P. Serum total oxidant / antioxidant status and trace elements in breast cancer patients. *Int. J. Clin. Oncol.* 17, 575-583, 2012.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base 11, 2013.

Fischel, J. L., Formento, P., Ciccolini, J., Rostagno, P., Etienne, M. C., Catalin, J., Milano, G. Impact of the oxaliplatin 5-fluorouracil folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br. J. Cancer* 86, 1162-1168, 2002.

Fleming, R. A., Milano, G., Thyss, A., Etienne, M. C., Renee, N., Schneider, M. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Res.* 52, 2899-2902, 1992.

Froelich, T. K., Amstutz, U., Aebi, S. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int. J. Cancer* 136, 730-739, 2015.

Fujita, K., Kubota, ., Ishida, H., Sasaki, Y. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 21, 12234-12248, 2015.

Furukawa, H., Ikuma, H., Seki, A. Positron emission tomography scanning is not superior for whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 55, 1007-1011, 2006.

Gamelin, E., Boisdrion-Celle, M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer. Status of the art. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 30, 71-79, 1999.

Gardiner, S. J., Begg, I. J., Robinson, B. A. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase

on outcomes with fluorouracil. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 21, 1-16, 2002.

Ghoneum, A., Abdulfattah, A. Y., Warren, B. O., Shu, J. Said, N. Redox homeostasis and metabolism in cancer: A complex mechanism and potential targeted therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 3100-3109, 2020.

Glimelius, B. Rectal cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 21, 82-86, 2010.

Gonzalez, F. J., Fernandez-Salguero, P. Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 325-327, 1995.

Gopcevic, K. R., Rovcanin, B. R., Tatic, S. B., Krivocapic, Z. V., Gajic, M. M., Dragutinovic, V. V. Activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase in different stage of colorectal carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 58, 2646-2652, 2013.

Grimm, S. A., Deangelis, L. M. Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy in neurology and general medicine. *Neurology and General Medicine*, 2008.

Guclu, H., Doganlar, Z. B., Gurlu, V. P., Ozal, A. Dogan, A., Turhan, M. A., Doganlar, O. Effect of cisplatin-5-fluorouracil combination therapy on the oxidative stress, DNA damage, mitochondrial apoptosis, and death receptor signaling in retinal pigment epithelium cells. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 37, 291-304, 2018.

Gustavsson, B., Carlsson, G., Machover, D., Petrelli, N., Roth, A., Schmoll, H. J., Tveit, K. M., Gibson, F. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 14, 1-10, 2015.

Hadjimitova, V., Traykov, T., Mileva, M. Effect of some psychotropic drugs on luminol-dependent chemiluminescence induced by  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $HOCl^{\cdot}$ . *Z. Naturforsch.* 57, 1066-1071, 2002.

Haklar, G., Sayin-Ozveri, E., Yuksel, M., Atkan, A. O., Yalcin, A. S. Different kinds of reactive oxygen and nitrogen species were detected in colon and breast tumors. *Cancer Lett.* 26, 219-224, 2001.

Haller, D., Tabernero, J., Maroun, J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JCO* 10, 1465-1371, 2011.

Halliwell, B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* 35, 1147-1150, 2007.

Hanahan, D., Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674, 2011.

Harris, B., Song, R., Soong, S., Diasio, R. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma levels in cancer patients receiving 5-Fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res.* 50, 197-201, 1990.

Harvey, R. D., Morgan E. T. Cancer, inflammation, and therapy: effect on cytochrome p450-mediated drug metabolism and implication for novel immunotherapeutic agents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 96, 449-457, 2014, DOI 10.1038/clpt.2014.143.

Hedge, V. S., Nagalli, S. Leucovorin. [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553114](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553114).

Hewett, P. J., Allardyce, R. A., Bagshaw, P. F. Short-term outcomes of the Australian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments. *Ann. Surg.* 248, 728-738, 2008.

Hodges, D., De Long, J., Forney, C. Improving the thiobarbituric acid reactive substances assay for estimating lipid peroxidation in plant tissues containing anthocyanin and other interfering compounds. *Planta* 207, 604-611, 1999..

Holleman, A., Den Boer, M. L., De Menezes, R. X. The expression of 70 apoptosis genes in relation to lineage, genetic subtype, cellular drug resistance, and outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 107, 769-776, 2006.

Hong, S. N. Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intest. Res.* 16, 327-337, 2018. doi:10.5217/ir.2018.16.3.327.

Institut national du Cancer. DPD deficiency screening with a view to preventing some severe toxicities occurring with treatments including fluoropyrimidines (5-fluorouracil or capecitabine). INCA, December 2018.

Ishikawa, M., Miyauchi, T., Kashiwagi, Y. Clinical implications of thymidylate synthetase, dihydropyrimidine dehydrogenase, and orotate phosphoribosyl transferase activity levels in colorectal carcinoma following radical resections and administration of adjuvant 5-FU chemotherapy. *BMC Cancer* 8, 188-201, 2008, DOI 10.1186/1471-2407-8-188.

Ison, G., Beaver, J. A., McGuinn, W. D. FDA Approval: Uridine triacetate for the treatment of patients following Fluorouracil or Capecitabine overdose or inhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs. *Clin. Cancer Res.* 22, 4545-4549, 2016.

Joachim, C., Macni, J., Drame, M., Pomier, A., Escarmant, P., Baudin, V. J., Vin-Hung, V. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis: data from the Martinique Cancer Registry. *Medicine (Baltimore)* 98, e16941, 2019.

Jacobs, B. A., Deenen, M. J., Plum, D. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82, 706-716, 2016.

Janjan, N. A., Delclos, M. E., Crane, C. H., Sunil, K., Das, P. The Colon and Rectum. In: *Radiation Oncology*, 560-605, 2010.

Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., urt, R. W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterol.* 138, 2044-2058, 2010.

Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, M. A. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 341, 2039-2048, 1999.

Keum, N., Giovannucci, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 713-732, 2019.

Kim, S. E., Paik, . Y., Yoon, H., Lee, J. E. Kim, M. K. Sex and gender specific disparities in colorectal cancer risk. *World J. Gastroenterol.* 21, 5167-5175, 2015.

Kirihara, Y., Yamamoto W., Toge, T., Nishiyama, M. Dihydropyrimidine dehydrogenase. Multidrug resistance-associated protein, and thymidylate synthase gene expression levels can predict 5-fluorouracil resistance in human gastrointestinal cancer cells. *Int. J. Oncol.* 14, 551-556, 1999.

Kocot, J., Kielczykowska, M., Dabrowski, W., Pilat, J., Rudzki, S., Musik, I. Total antioxidant status value and superoxide dismutase activity in human colorectal cancer tissue depending on the stage of the disease. A pilot study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 22, 431-437, 2013.

Kodali, S., Bathini, V., Rava, P., Tipirneni, E. Capecitabine-induced severe toxicity secondary to DPD deficiency and successful treatment with low dose 5-Fluorouracil.

*J. Gastrointest. Canc.* DOI 10. 1007/s12029-015-9797-x.

Koehne, C. H., Dubois, R. N. COX-2 inhibition and colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 31, 12-21, 2004.

Kuroda, S., Kagawa, S., Fujiwara, T. Selective replicating oncolytic adenoviruses combined with chemotherapy, radiotherapy, or molecular targeted therapy for treatment of human cancers. *Gene Ther. Cancer* 11, 171-183, 2014.

Labianca, R., Nordlinger, B., Beretta, G. D. Mosconi, S., Mandala, M., Cervantes, A., Arnold, D. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 24, 64-72, 2013.

Ladas, E. J., Jacobson, J. S., Kennedy, D. D., Teel, K., Fleischhauer, A., Kelly, K. M. Antioxidants and cancer therapy: a systemic review. *J. Clin. Oncol.* 22, 517-528, 2004.

Lampropoulou, D. I., Laschos, K., Amylidi, A-L., Angelaki, A., Soupos, N., Boumpoucheropoulos, S., Papadopoulou, E., Nanou, E., Zidianakis, V., Nasioulas, K., Fildissis, G., Aravantinos, G. Fluoropyrimidine-induced toxicity and DPD deficiency. A case report of early onset, lethal capecitabine-induced toxicity and mini review of the literature. Uridine triacetate: efficacy and safety as an antidote. Is it accessible outside USA? *J. Oncol. Pharm. Practice*, 2019. DOI 10.1177/1078155219865597.

Lee, C., Ryan, E. J., Doherty, G. A. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: the role of inflammation. *J. Gastroenterol.* 20, 3751-3761, 2014.

Leung, W. C., Chan, A. L. F. Association and prediction of severe 5-fluorouracil toxicity with dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism: A meta-analysis. *Biomed. Reports* 3, 879-883, 2015.

Lexicomp. Wolters Kluwer Health, 5-Fluorouracil Lexi-drugs. Inc. Hudson, OH, 2016. <http://online.lexi.com>. Assessed February 28, 2016.

Liu, Y., Sun, H., Hu, M., Zhang, Y., Chen, S., Tighe, S., Zhu, Y. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal carcinogenesis. *Clin. Colorectal cancer* 16, 165-172, 2017.

Longley, D. B., Harkin, D. P., Johnston, P. G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer* 3, 330-338, 2003.

Loganayagam, A., Arenas-Hernandez, M., Corrigan, A. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br. J. Cancer* 108, 2505-2515, 2013.

Loomans-Kropp, H. A., Umar, A. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults. *J. Cancer Epidemiol.* 2019. doi:10.1155/2010/984195.

Loriot, M. A., Ciccoline, J., Thomas, F., Barin Le Guellec, C., Royer, F., Milano, J., Picard, N., Becquemont, L., Verstuyft, C., Narjoz, C., Schmitt, A., Bobin-Dubigeon, C., Harle, A., Paci, A., Poinsignon, V., Quaranta, S., Evrard, A., Hannart, B., Broly, F., Fonrose, X., Lafay-Chebassier, C., Wozny, A. S., Masskouri, F., Boyer, J. C., Etienne-Grimaldi, M. C.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPGx networks. *Bull. Cancer* 105, 397-407, 2018. Epub 2018 Feb 24, Review French, PubMed PMID 29486921.

Lostia, A. M., Lionetto, L., Ialongo, C., Gentile, G., Viterbo, A., Malaguti, P., Paris, I., Marchetti, L., Marchetti, P., De Blasi, A., Simmamo, M. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of 5-fluorouracil degradation rate by intact peripheral mononuclear cells. *Ther. Drug Monit.* 31, 482-488, 2009.

Lu, Z., Zhang, R., Diasio, R. B. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.* 53, 5433-5438, 1993.

Luminescence Biotechnology. Instruments and applications. Eds. K. Van Dyke, C. Van Dyke, K. Woodfork. Boca Raton, CRC Press, New York, 2002.

Lunenburg, C., Henricks, L. M., Guchelaar, H. J. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: ready for prime time. *Eur. J. Cancer* 54, 40-48, 2016.

Ma, W., El-Rayes, B., Fakih, M. Uridine triacetate is a lifesaving treatment for 5-fluorouracil toxicity. *J. Clin. Oncol.* 34, Suppl. 45, Abstr. 655, 2016.

Macrae, F. A. Colorectal cancer. Epidemiology, risk factors, and protective factors. Update 2020. [https:// www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective -factors](https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors).

Marcuello, E., Paez, D., Pare, L. A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil / leucovorin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 105, 53-57, 2011.

Mattison, L. K., Song, R., Diasio, R. D. Implication of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 3, 485-492, 2002.

Mazucca, F., Borro, M., Botticelli, A., Mazzotti, E., Marchetti, L., Gentile, G., La Torre, M., Lionetto, L., Simmaco, M., Marchetti, P. Pre-treatment evaluation of 5-fluorouracil degradation rate: association in of poor and ultra-rapid metabolism with severe toxicity in a

colorectal cancer patients cohort. *Oncotarget* 7, 20612-20620, 2016.

Mercier, C., Ciccolini, J. Profiling dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in patients with cancer undergoing 5-fluorouracil / capecitabine therapy. *Clin. Colorectal Cancer* 6, 288-96, 2006.

Meta-analysis group in cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J. Clin. Oncol.* 16, 3537-3541, 1998.

Meulendijks, D., Henricks, L. M., Sonke, G. S. Clinical toxicity relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncology* 16, 1639-1650, 2015.

Meulendijks, D., Henricks, L. M., Jacobs, B. A. W., Aliev, A., Deenen, M. J., De Vries, N., Rosing, H., Van Werkhoven, E., De Boer, A., Beijnen, J. H., Mandigers, C., Soesan, M., Cats, A., Schellens, J. H. M. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br. J. Cancer* 116, 1415-1424, 2017.

Meulendijks, D., Henricks, L. M., Sonke, G. S. Clinical toxicity relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>HapB, and c.601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine associated toxicity: a systemic study and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 16, 1639-1650, 2015.

Milano, G., Etienne, M. C. Potential importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in cancer chemotherapy. *Pharmacogenetics* 4, 301-306, 1994.

Milano, G., Etienne, M. C., Cassuto-Viguier, E. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J. Clin. Oncol.* 10, 1171-1175, 1992.

Miller, N. J., Rice-Evans, C., Davies, M. J. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin. Sci.* 84, 407-412, 1993.

Monjur, A. Colon cancer. A clinician's perspective in 2019. *Gastroenterol. Res.* 13, 1-10, 2020.

Mori, K., Nasegawa, M., Nishida, M. Expression levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues. *Int. J. Oncol.* 17, 33-38, 2000.

Muggia, F. M., Dimery, I., Arbuck, S. G. Camptothecin and its analogs. An overview of

their potential and cancer therapeutics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 803, 213-223, 1996.

Najdi, R., Holcombe, R. F., Waterman, M. L. The signaling and carcinogenesis beyond APC. *J. Carcinogenesis* 10, 5, 2011. Doi:10.4103/1477-3163.78111.

Nguyen, H. T., Duong, H-Q. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implication for diagnosis and therapy. *Oncol. Letts.* 16, 9-18, 2018. Doi:10.3892/ol.2018.8679.

Nie, Q., Shrestha, S., Tapper, E. E. Quantitative contribution of rs75017182 to dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA splicing and enzyme activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 102, 662-670, 2017. doi:10.1002/cpt.685.

Noah, A. M. Oxidative stress and antioxidant status in colorectal cancer and healthy subject. *Iraqi J. Cancer Med. Gen.* 2010.

O'Brian, M. J. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways in distinct colorectal carcinoma and points. *Am. J. Surg. Pathol.* 30, 1491-1501, 2006.

Ochiai, T., Umeki, M., Miyake, H., Iida, T., Okumura, M., Ohno, K., Sakamoto, M. Miyoshi, N., Takahashi, M., Tsumura, H., Tokunaga, Y., Naitou, H., Fukui, T. Impact of 5-Fluorouracil metabolizing enzymes on chemotherapy in patients with resectable colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 32, 887-892, 2014 .

O'Leary, B., Finn, R. S., Turner, N. C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 13, 417-430, 2016.

Paez, D. Genetics and adverse events with irinotecan treatment: what do we know ? *Pharmacogenomics* , 393-395, 2019. Doi:10.2217/pgs-2019-0012.

Pakiet, A., Kobiela, J., Stepnowski, P., Sledzinski, T., Mika, A. Changes in lipid composition and metabolism in colorectal cancer. A review. *Lipid Health Dis.* 18, 29, 2019. Doi:10.1186/s12944-019-0977-8.

Park, I. J., Choi, G. S., Jun, S. H. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J. Surg. Oncol.* 100, 240-243, 2009.

Petrelli, F., Cabiddu, M., Barni, S. 5-Fluorouracil or Capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Med. Oncol.* 29, 1020-1029, 2012.

Pirzada, N. A., Ali, I. I., Dafer, R. M. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann. Pharmacol.* 34, 35-38, 2000.

Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Vistisen, K., Nielsen, D. L. Cardiotoxicity on cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systemic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat. Rev.* 39, 974-984, 2013.

Preusser, M., De Mattos-Arrude, L., Thill, M., Criscitiello, C., Bartsch, R., Ruhstaller, T., De Azambuja, E., Zielinski, C. C. CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: summary of a multidisciplinary round-table discussion. *ESMO Open* 3, 1-19, 2018.

Ramadori, G., Cameron, S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Ann. Hepatol.* 9, 133-143, 2010.

Raedler, L. A. Lonsurf (Trifluridine plus Tipiracil). A new oral treatment approved for patients with metastatic colorectal cancer. *Am. Health Drug Benefits* 9, 97-100, 2016.

Raymond, E., Faivre, S., Woynarowsky, J. M. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin. Oncol.* 25, 4-12, 1998.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biol. Med.* 1231-1237, 1999.

Robev, B., Hristova-Avakumova, N., Nikolov, R., Hadjimitova, V. Impact of combination chemotherapy on plasma antioxidant status in lung cancer patients. *Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 74, 292-299, 2021. Doi:10.7546/CRABS.2021.02.17.

Roda, A., Guardigli, M., Pasini, P. Bioluminescence and chemiluminescence in drug screening. *Ann. Bioanalytic. Chem.* 377, 826-833, 2003.

Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1673-1684, 2005.

Rosmarin, D., Palles, C., Pagnamenta, A. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at PY and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut* 64, 111-120, 2015.

Rumiato, E., Boldrin, E., Amadori, A. DMET (Drug Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 72, 483-488, 2013.

Saif, M. W., Diasio, R. B. Benefit of uridine triacetate (Vistogard) in rescuing severe 5-fluorouracil toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) deficiency. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 78, 151-156, 2016.

Satomi, A., Murakami, S., Hashimoto, T. Significance of superoxide dismutase (SOD) in human colorectal cancer tissue: correlation with malignant intensity. *J. Gastroenterol.* 30. 177-182, 1995.

Schmuck, Gerken, M. Teegen, E. M. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic, and outcome factors in 185 967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 405, 71-80, 2020.

Schoenefeld, P., Cash, B., Flood, A., Dobhan, R., Eastone, J., Coyle, W, Kikendall. J. W., Kim, H. M., Weiss, D. G., Emory, T., Schatzkin, A., Lieberman, D. CONCeRN colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasma. *N. Engl. J. Med.* 352, 2061-2069, 2005.

Schwab, M., Zanger, U., Marx, C. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU study group. *J.Clin. Oncol.* 26, 2131-2138, 2008.

Scribtor, D., Skrzycki, M., Podsiad, M., Czczot, H. Glutathione level and glutathione-dependent enzyme activity in blood serum in patients with gastrointestinal tract tumors. *Clin. Biochem.* 41, 852-858, 2008.

Sekhon, N., Kumbia, R. A., Mita, M. Current trends in cancer therapy. In: *Cardio-oncology. Principles, prevention and management.* Eds.: R. A. Gottlieb, P. K. Mehta, Academic Press, Boston, MA, 2017.

Singh, G., Maulik, S., Jaiswal, A. Effect of antioxidant levels in patients with breast carcinoma during neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Malays J. Med. Sci.* 17, 24-28, 2010.

Sistonen, J., Buchel, B., Froehlic, T. K., Kummer, D., Fontana, S., Joerger, M. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil : uracil ratio. *Pharmacogenomics* 15, 1653-1666, 2014.

Skrzydowska, E., Sulkowski, S., Koda, M., Zalewski, B., Kanczuga-Koda, L., Sulkowska, M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 11, 403-406, 2005.

Sorrentino, M. F., Kim, J., Foderaro, A. E., Truesdell, A. G. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol. J.* 19, 453-458, 2012.

Terashima, M., Irinoda, T., Kawamura, H. Intermittent FLDP: 24 h infusion of 5-FU on

days 1, 3 and 5 combined with low dose cisplatin on days 1-5 for gastric cancer, and its pharmacologic and kinetic rationale. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 51, 240-246, 2003.

Terrazzino, S., Cargnin, S., Del Re, M. DPDY IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta analysis. *Pharmacogenomics* 14, 1255-1272, 2013.

Thummel, K. E., Shen, D. D., Isoherranen, N. Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eds.: L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman. Chapter 62, pp. 1891-1990, McGraw Hill Medical, New York, 2011.

Tokunaga, Y., Sasaki, H., Saiito, T. Clinical role of orotate phosphoribosyl transferase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer treated with postoperative fluoropyrimidine. *Surgery* 141, 346-353, 2007.

Traykov, T., Hadjimitova, V., Goliysky, P. Effect of phenothiazines on activated macrophage-induced luminoldependent chemiluminescence. *Gen. Physiol. Bio[phys]* 16, 3-14, 1997.

Tsutsui, M., Yamamoto, S., Yoshikawa, Y., Nakanishi, R., Takano, K., Ozumi, K., Akatsu, T., Yoneyama, K., Nakagawa, M., Kana, T. Severe adverse events due to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in a Japanese patient with colon cancer taking capecitabine: a case report. *Int. Cancer Confer. Report* 7, 12-129, 2018.

Tung, O. Y. Precision treatment in colorectal cancer. Now and the future. *JGH Open*, 1-9, 2019.

Twelves, C., Glynn-Jones, R., Cassidy, J. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin. Cancer Res.* 5, 1696-1702, 1999.

Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, . Free radical, metals, and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chem= Interact.* 160, 1-40, 2006.

Van Der Pool, H. A., Marsmann, T. M., Van Gulik Verhoef, C. Hepatic toxicity as a result of chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Support. Oncol.* 1, 49-55, 2011.

Van Kuilenburg, A. B. P. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur. J. Cancer* 40, 939-950, 2004.

Van Kuilenburg, A. B. P., De Abreu, R. A., Van Gennip, A. H. Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann. Clin. Biochem.* 40, 41-45, 2003.

Van Kuilenburg, A. B. P., Meinsma, J. R., Zoetekouw, L., Van Gennip, A. H. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1G>a mutation. *Int. J. Cancer* 101, 253-258, 2002.

Van Kuilenburg, A. B. P., Van Lenthe, H., Tromp, A., Velman, P. C. J., Van Gennip, A. H. Pitfalls in the diagnosis of patients with a partial dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin. Chem.* 46, 9-17, 2000.

Van Kuilenburg, A. B. P., Vreken, P., Abeling, N. G. G. M., Bakker, H. D., Meinsma, R., Van Lenthe, H. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum. Genet.* 104, 1-9, 1999, DOI 10.1007/PL00008711.

Van Kuilenburg, A. B. P., Haasjes, J., Richel, D. J. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin. Cancer Res.* 6, 4705-4712, 2000.

Van Kuilenburg, A., Meijer, J., Tanck, M. W., Dobritzsch, D., Zoetekouw, L., Dekkers, L. L. Phenotyping and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochimica et Biophysica Acta* 186, 754-762, 2016.

Vaudo, C. E., Gil, B., Galuski, K., Zarwan, C., Nugent, F. W. Early onset 5-Fluorouracil toxicity in a patient negative for dihydropyrimidine dehydrogenase mutations: The clinical course of reversal with uridine triacetate. 2016, DOI 10.1002/phar.1841.

Veljkovic, A., Stanojevic, G., Brankovic, B. Parameters of oxidative stress in colon cancer tissue. *Med. Median.* 55, 32-37, 2016.

Vokes, E. E., Mick, R., Kies, M. S. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 14, 1663-1671, 1996.

Wang, D., Feng, J. F., Zeng, P. Total oxidant / antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocrine Related Cancer* 18, 773-782, 2011.

Washington, M. K., Berlin, J., Branton, P. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 133,

1539-1551, 2009.

Wilhelm, M., Mueller, L., Miller, M. C. Prospective, multicenter study of 5-Fluorouracil therapeutic drug monitoring in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clin. Colorectal Cancer* 15, 381-388, 2016.

Wolmark, N. Wieland, H. S., Kuebler, J. P. A phase III trial comparing FULV to FULV+ oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon. Results of NSABP Protocol C-07. *Proc. ASCO* 23, 16, 2005.

Wu, R., Feng, J., Yang, Y. Significance of serum total oxidant / antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS* 12, 2017. E0170003.

Xie, Y., Chen, Y., Fang, J. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Sig. Transduct. Target Ther.* 5, 22, 2020. [https:// doi:org/10.1038/s41392-020-0116-z](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z).

Zastawny, T. H., Altman, S. A., Raanders-Eichirn, L., Maderawe, R., Lumpkin, J. A., Dizdaroglu, M., Rao, G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Radical Biol. Med.* 18, 1013-1022, 1995.

Zhang, X., Li, L., Fourie, J., Davie, J., Guarcello, V., Diasio, R. The role of SP1 and SP3 in the constitutive DPYD gene expression. *Biochem. Biophys. Acta* 175, 247-256, 2006.

Zhang, C., Zheng, W., Li, Y., Shan, L., Xu, D., Pan, Y., Zhu, H., Qi, H. Postoperative carcinoembryonic antigen (CE) levels predict outcomes after resection of colorectal cancer in patients with normal preoperative CEA levels. *Translation. Cancer Res.* 9, 111-118, 2020.

Zhao, P., Li, L., Jiang, X., Li, Q. Mismatch repair deficiency / microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1 / PD-L1 immunotherapy efficacy. *J. Hematol. Oncol.* 12, 54, 2019.

Ziao, J. X., Han, M., Li, L., Zhu, J., Chen, L. H., Bai, P. S. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase in human colorectal carcinoma and its clinical implications. *Zhonghua yi xue za zhi* 85, 2136-2139, 2005.

Zinczuk, J., Maciejczyk, M., Zreba, K. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? *Biomolecules* 9, 637-643, 2019.

Валерианова, З., Димитрова, Н., Петкова, Й. Заболяемост от рак в България 2012, 23-35. София, 2014.

Киселова-Кънева, Й. Биологични ефекти на оксидативния стрес и билките като средство за противодействие. Антида, 2013. ISBN 978-619-90019-4-3.

Мирчева, Р. Ръководство по медицинска онкология за студенти по медицина, Ред. А. Дудов. Списание на БОНД 4, 1-131, 2017.

Робев, Б. С. Сравнително клинично проучване на ефекта от комбинирана химиотерапия с цисплатин върху плазмения антиоксидантен капацитет на пациенти с белодробен карцином. Дисертация „доктор“, София, 2019.

Стоянова, Г., Методиев, Д., Николова, С., Тошев, Я., Бошнакова, Ц. Клинико-морфологично проучване върху сесилните и традиционни сератни аденоми на дебелото черво. Онкологос 4, 9-15, 2015.

Тимчева, К., Кръстева, Е., Цекова, В., Ред. Медицинска Онкология, София, 2012.

Цветков, Н., Бочев, П. Свободно-радикални увреждания и перспективи на антиоксидантната профилактика и терапия. София, 1995. ISBN 954-8627-17-5

## I. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **В. Минчев.** Колоректален карцином. MedInfo 12, 78-82, 2019.
2. **Velko T. Minchev.** Toxic and adverse effects of chemotherapy with 5-Fluoropyrimidine drugs. Could Dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme screening serve as a prerequisite to successful chemotherapy ? J. Biomed. Clin. Res. 13, 87-99, 2020.
3. **В. Минчев,** М. Ангелов, К. Каменова, Н. Христова-Авакумова, В. Хаджимитова, С. Сурчева, Р. Николов. Роля на предварителния скрининг на пациентите за ефикасността и намаляване на нежеланите реакции от лечение на тумори 5-Fluorouracil, Capecitabine, Tegafur и Flucitosine. Наука Фармакология 2, 14-17, 2019.
4. **Velko Minchev,** Kalina Kamenova, Nadya Hristova-Avakumova, Slavina Surcheva, Rumen Nikolov. DPD screening in blood plasma of cancer patients indicated to Fluoropyrimidine chemotherapy by ELISA method. Comp. Rend. Acad. Bulg. Sci. 74, 767-775, 2021.
5. **Velko Minchev,** Nadya Hristova-Avakumova, Kalina Kamenova, Liliya Atanasova, Marin Angelov, Lozan Todorov, Slavina Surcheva, Rumen Nikolov. Does the level of Dihydropyrimifine dehydrogenase (DPD) modulates antioxidant capacity in patients treated with 5-Fluorouracil. Folia Medica (Accepted), 2020.
6. Nadya Hristova-Avakumova, **Velko Minchev,** Kalina Kamenova, Liliya Atanasova, Marin Angelov, Lozan Traikov, Slavina Surcheva, Rumen Nikolov. Dihydropyrimifine dehydrogenase level and the redox status in patients with colorectal cancer are prognostic for adverse effects of fluoropyrimidines. Biol. Biotechnol. Equip. (Submitted), 2021.

## J. УЧАСТИЕ В ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ

Изследване активността на ензима Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) и оксидативния статус в плазма от пациенти с колоректален карцином, лекувани с 5-флуороурацил, Капецитабин, Оксалиплатин. Значение за терапевтичната ефективност и нежеланите лекарствени реакции. **Проект D-98 / 24. 06. 2020**, финансиран от **СМН на МУ София**.

From: Stella Rory <[Biomedical@aditumonlinepublications.onmicrosoft.com](mailto:Biomedical@aditumonlinepublications.onmicrosoft.com)>  
To: "v\_minchev@abv.bg" <[v\\_minchev@abv.bg](mailto:v_minchev@abv.bg)>  
Cc:  
Bcc:  
Date: Sat, 24 Apr 2021 02:21:04 +0000  
Subject: Submit your Manuscript

## **Aditum Journal of Clinical and Biomedical Research**

**Dear Dr. Velko T. Minchev,**

Greetings from **Aditum Journal of Clinical and Biomedical Research!**

We have gone through your huge profile online and it is very fascinating and inspiring “**Toxic and Adverse Effects of Chemotherapy with 5-Fluoropyrimidine Drugs. Could Dihydropyrimidine Dehydrogenase Enzyme Screening Serve as a Prerequisite to Successful Chemotherapy?**”

We cordially invite you to publish your paper in the upcoming issue of AJCBR. As an open access publisher, we can accept any of your unpublished works.

We request you to contribute a manuscript (like research paper, review article, short communication, case report, editorial etc.) to help us release the upcoming issue of the journal in a timely manner. If possible, please submit manuscript based on research work that has received NIH grant (or any other grant) and mention the grant number (if any).

**Aditum** accepts manuscript submissions through  
a [info@aditum.org](mailto:info@aditum.org) (or) [aditum.publishing@gmail.com](mailto:aditum.publishing@gmail.com)

### **Benefits of Publishing in AJCBR**

- High quality peer review service
- International Editorial Board
- Immediate publication upon acceptance

It would be great to submit by **May 10<sup>th</sup>, 2021**, if your manuscript is ready kindly forward.  
You can submit your Biography (150 words), Research interest & Recent photograph to join our editorial board.

**Note:** If you want to be an Editorial board member. The eligibility is minimum Ph.D. or M. D  
I look forward to receiving your submission!

Please acknowledge this mail within 24 hours

**Best regards,**

***Stella Rory***

Editorial Coordinator

Aditum Journal of Clinical and Biomedical Research

Aditum Publishing LLC

**Disclaimer:** If you do not wish to receive any email from us, please give a reply as Unsubscribe

## **THE LEVEL OF DIHYDROPYRIMIDINE DEHYDROGENASE AND ANTIOXIDANT CAPACITY IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER TREATED WITH FLUOROPYRIMIDINE CHEMOTHERAPY**

A total number of 74 male and female patients with colorectal cancer have been enrolled with informed consent in this investigation. In the first stage of this investigation a fraction of the common unwanted and therapeutic effects of fluoropyrimidine chemotherapy was precisely surveyed and qualitatively and quantitatively evaluated in *in extenso* analysis including thorough demography- and nosology-characterization of the whole cohort of recruited patients. In the next stage ELISA method was used to estimate the level of enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) in 71 samples of blood plasma collected from the recruited patients before receiving fluoropyrimidine chemotherapy. According to DPD concentrations quantified in the blood plasma four level ranges were defined and the patients were allotted to four different DPD groups as (i)  $\leq 0.15$  ng / mL, (ii) 15 - 30 ng / mL, (iii) 30 ng / mL - 70 ng / mL, (iv)  $\geq 70$  ng /mL. In the third stage of present investigation the presence of correlation was examined between the intensity of the post-chemotherapy effects analyzed and the levels of DPD estimated in patients' blood plasma. Data revealed that the increase of DPD concentration is inversely related to 5-Fluorouracil (5-FU) toxicity on leucocyte, lymphocyte and thrombocyte counts in peripheral blood. The results show that the higher is DPD level the less unwanted and more therapeutic effects are produced by 5-FU chemotherapy. In this series clinical and laboratory data from 70 of the recruited patients are processed. In the last stage of this investigation the plasma redox capacity was studied in blood plasma collected before and after fluoropyrimidine chemotherapy of 38 patients. Complex spectrophotometry was employed to study the total redox capacity (ABTS and FRAP methods) and lipid peroxidation (TBA-RS method). Chemiluminescence methods (generation of  $O^{2\bullet}$  and *OCl*) were applied to study the changes of ROS generation induced by 5-FU chemotherapy at various plasma DPD levels. Data revealed that 5-FU treatment decreased plasma redox capacity which is inversely modulated by plasma DPD levels. Present investigation provides first data for quantification of plasma DPD concentration by ELISA assay and evaluation of plasma redox capacity in patients hospitalized for chemotherapy of colorectal cancer. The economic rationale is considered of implementing DPD evaluation as a routine test in patients recommended for fluoropyrimidine chemotherapy.

## К. БЛАГОДАРНОСТИ

Признателен съм на Ръководството на УМБАЛ СофияМед и специално на д-р Михаил Тиков и д-р Йордан Пелев, че въпреки много трудната за един клиницист ситуация на Ковид-19 пандемия, ме окуражиха да започна тази дисертация.

Благодаря на Доц. д-р Румен Николов и Проф. д-р Славина Сурчева, и чрез тях на Медицинския Факултет и Медицинския Университет София, че приеха да бъда техен докторант и ми предоставиха всичко необходимо да изпълня докторантурата.

Благодаря на главен асистент д-р Надя Христова-Авакумова и главен асистент д-р Калина Каменова за техните търпение, разбиране и помощ. Те ми убедиха, че експерименталната работа е също така отговорна, както и клиничната. Благодаря на г-жа Росица Методиева, за това, че ме спасяваше в трудни технически и административни ситуации.

Думите ми са бедни да изкажа своята благодарност на Член-кор. проф. д-р Мила Власковска. Както казва Проф. д-р Казаков „Тя ще ти извади душата да свършиш работата си, и след това ще ти върне душата още по-богата “. На проф. д-р Власковска искрена признателност и поклон !

Благодаря на семейството си, че с търпение и разбиране понесе моите докторантски увлечения.

Благодаря на моята майка Гюргя Минчева, която ме вкарваше в докторантския график, питайки ме деликатно „Сине, кога ще стане ? “.

***ПОСВЕЩАВАМ ТОЗИ ТРУД НА  
ВСИЧКИ МОИ ПАЦИЕНТИ***

L. ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

*ИЗВЛЕЧЕНИЯ ОТ ЕТАПНИТЕ ЕПИКРИЗИ, ИЗГОТВЕНИ ПРЕДИ  
И СЛЕД ПРОВЕДЕН ПЛАНИРАН ЦИКЪЛ НА ХИМИОТЕРАПИЯ*

СЪЩЕСТВЕНИ ПАТОХИСТОЛОГИЧНИ ДАННИ И РЕЗУЛТАТИ ОТ  
ПАРАКЛИНИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ И КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

(i) В представените извлечения всички клинично-патологични данни и резултати от лабораторни изследвания, които са извън референтните граници, са подчертани

(ii) В представените извлечения са включени като допълнителни параметри т н.. Лимфоцитен Индекс  $I(Ly)$  и Тромбоцитен Индекс  $I(Th)$ , които са изчислени като брой лимфоцити в  $L \times 10^{-9}$  и брой тромбоцити в  $L \times 10^{-9}$ .

ПРЕДСТАВЕНИТЕ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧНИ ДАННИ И РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛАБОРАТОРНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ СА ДВУПОСОЧНО АНОНИМИЗИРАНИ (ПАЦИЕНТ - МЕДИЦИНСКИ ПЕРСОНАЛ И МЕДИЦИНСКИ ПЕРСОНАЛ - ПАЦИЕНТ). НОМЕРАЦИЯТА В ПРИЛОЖЕНИЕТО СЪОТВЕТСТВА НА НОМЕРАЦИЯТА, С КОЯТО ПАЦИЕНТИТЕ СА БИЛИ РЕКРУТИРАНИ В ПРОУЧВАНЕТО СЛЕД ТЯХНО ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ.

КЛЮЧЪТ ЗА ПЕРСОНИФИЦИРАНЕ НА КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧНИТЕ ДАННИ И РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЛАБОРАТОРНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ Е ДОСТЪПЕН САМО ЗА НАЧАЛНИКА НА ОТДЕЛЕНИЕТО ПО МЕДИЦИНСКА ОНКОЛОГИЯ И ЛЕКУВАЩИЯ ЛЕКАР. ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО Е ПОЛУЧЕНА ИНЦИДЕНТНО ИЗВЪН ОБСЕГА НА ПРОУЧВАНЕТО, Е СЪОБЩАВАНА НА ПАЦИЕНТА САМО СЛЕД НЕГОВО СЪГЛАСИЕ.

СХЕМА ПО КОЯТО СА РАЗРАБОТЕНИ ВСИЧКИ ИЗВЛЕЧЕНИЯ  
ОТ ЕТАПНИТЕ ЕПИКРИЗИ

*Преди 5-FU    След 5-FU*

Пациент:

I (Ly)

I (Th)

Пол:

Години:

Окончателна диагноза:

Придружаващи заболявания и усложнения:

Данни от анамнезата:

Обективно състояние

Преди проведената терапия

След проведената терапия

Изследвания

Преди проведената терапия

След проведената терапия

Терапия:

<u>Пациент:</u>	1	<u>I (Ly)</u>	1.349	1.754
		<u>I (Th)</u>	259	271

Пол: М                      Години: 72

Окончателна диагноза: C19. Ca recto-sigmoidalis, pT4 Nx M1, Stat. post hemicolectomiam sin. laparoscopica. Meta l.n. loco regionalis et omenti. Stat. post PHT + Erbitux

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на C11D1 FOLFOX-4 + Erbitux. На 20. 03. 2019 е осъществена ляво-странна лапароскопска хемиколектомия и са установени мета в оментииум интра-оперативно. Хистологичен резултат: муцинозен аденокарциномна дебело черво, изсл. 1 бр. л.в. без метастази. RAS – WT. Преценен за първа линия ПХТ+Erbitux. По повод данни за кожна токсичност дозата Erbitux се редуцира с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД АН 130/85, СЧ-80, кожна токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 7.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 19 %, Мо 13.4 %,  
Gran 67.6 %, HGB 123 g/l, RBC 4.42.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 38.5 %, PLT 259.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.87 mmol/l,  
Креатинин 67 μmol/l, Билирубин-общ 8 μmol/l,  
ASAT 34.9 U/l, ALAT 15.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC 7.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 23.7 %, Мо 6.6 %,  
Gran 69.7 %, HGB 125 g/l, RBC 4.31.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 39.2 %, PLT 271.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.49 mmol/l,  
Креатинин 66 μmol/l, Билирубин-общ 7.4 μmol/l,  
ASAT 37.3 U/l, ALAT 22.7 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m., Erbitux 323.36 mg, Dexamethasone 8 + 4 mg, Ondansetrone 2 x 8 mg, Oxaliplatin 146.2 mg, Ca Folate 344 mg d 1-2, 5-FU 688 mg bolus d 1-2, 1032 mg 22h d 1-2, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	2		<u>I (Ly)</u>	2.104	1.652	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	47	<u>I (Th)</u>	202	152

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, St. post laparoscopia, biopsia peritonei, omentectomy et sigmoidostomiam. Meta peritonei, intestine tenue et omenti. T4 Nx M1, IV кл. ст. Stat. post PHT + TT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Оментум: дифузна инфилтрация от умерено диференциран слузообрзуващ аденокарцином. Перитонеум: инфилтрация от същия карцином. Епиплоици на колон сигмоидеум в норма.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на C11D1 FOLFOX-4 + Erbitux. На 17. 05. 2019 е осъществена лапароскопска операция по повод карцином на ректума. Установени са метастази по перитонеум, тънки черва и оментум. Насочен за първа линия ПХТ. Към терапевтичната схема FOLFOX-4 е добавен Vectibix. По повод данни за кожен обрив в областта на лицето дозата на Vectibix се редуцира с 25 %. Поради данни за нехематологична токсичност дозите на цитостатиците също са редуцирани с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 125/80, СЧ-80

Th-нехематологична токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 31.4 %, Мо 7 %,  
Gran 61.6 %, HGB 146 g/l, RBC 4.56.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 44.3 %, PLT 202.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.43 mmol/l,  
Креатинин 50 µmol/l, Билирубин-общ 8 µmol/l,  
ASAT 59.3 U/l, ALAT 56.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC 5.6.10<sup>9</sup>/l, Ly 29.5 %, Мо 6.8 %,  
Gran 63.7 %, HGB 132 g/l, RBC 4.15.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 40.5 %, PLT 152.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.34 mmol/l,  
Креатинин 54 µmol/l, Билирубин-общ 8.7 µmol/l,  
ASAT 52.6 U/l, ALAT 38.5 U/l

Терапия: Vectibix 310.5, Dexamethasone 8 + 4 mg, Ondansetron 8 + 8 mg, Antiallersine 1 amp.,  
Oxaliplatin 111.5 mg, Bendafolin 265.5 mg d 1-2, 5-FU 531 mg, 796.5 mg 22h, Sol. Gluc 5 %, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	3		<u>I (Ly)</u>	1.814	1.582	
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	69	<u>I (Th)</u>	126	133

Окончателна диагноза: C18. Ca coeci, Stat. post hemicolectomiam dex. pT1 pN1 M0, Stat. post АРНТ

Основна хистологична/цитологична диагноза: Оментум: без туморна инфилтрация.

Резекционни линии: без туморна инфилтрация. Тумор: вилозен аденом с участъци на тежка дисплазия и преходи във високо до умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване. Туморът е предимно с екзофитен растеж и инфилтрира субмукозата. РЛВ-в 1 от 8 изследвани се вижда метастаза от същия карцином.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на АПХТ по схема FOLFOX-4. На 01. 07. 2019 е осъществена дясна хемиколектомия по повод установен умерено диференциран аденокарцином на цекума. По повод данни за нехематологична токсичност дозата на Oxaliplatin се редуцира с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД АН 105/65, СЧ-82, нехематологична токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 37.8 %, Мо 5.9 %, Gran 56.3 %, HGB 99.6 g/l, RBC 4.02.10<sup>12</sup>/l, HCT 31.9 %, PLT 126.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.51 mmol/l, Креатинин 56 µmol/l, Билирубин-общ 10.3 µmol/l, ASAT 40.5 U/l, ALAT 30.7 U/l

##### След проведената терапия

WBC 5.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 29.3 %, Мо 6.3 %, Gran 64.4 %, HGB 96 g/l, RBC 3.91.10<sup>12</sup>/l, HCT 31.4 %, PLT 133.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.85 mmol/l, Креатинин 55 µmol/l, Билирубин-общ 12.5 µmol/l, ASAT 33.7 U/l, ALAT 17.4 U/l

Терапия: Th d1: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetrone 8+8 mg, Oxaliplatin 98.5 mg, Th d 1-2 Bendafolin 308 mg, 5-FU 616 mg bolus, 924 mg (22h), NaCl 0.9 %

Пациент: 4 I (Ly) 1.667 2.354  
I (Th) 102 108

Пол: М Години: 73

Окончателна диагноза: C18.6. Ca colonis descendens, Stat. post hemicolectomia sin.  
pT3 pN1 cM0 L0 V1 R0, Stat. post APHT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на 5-ти курс по схема FOLFOX-4. На 26. 06. 2019 е осъществена ляво хемиколектомия по повод умерено диференциран аденокарцином на колон десценденс. 1 от 4 л.в. с метастази. Установени са емболи в кръвоносни съдове. Поради проявена хематологична токсичност дозите на цитостатиците се редуцира с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 130/85, СЧ-80,  
хематологична токсичност

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.2 %, Мо 4.8 %,  
Gran 69.0 %, HGB 131 g/l, RBC  $3.91 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 38.1 %, PLT  $102 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 10.58 mmol/l  
Креатинин 106  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 29.8 U/l, ALAT 17.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $7.9 \cdot 10^9/l$ , Ly 29.8 %, Мо 7 %, Gran 63.2 %,  
HGB 134 g/l, RBC  $3.99 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 39.6 %,  
PLT  $108 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 11.8 mmol/l,  
Креатинин 92  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.5  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 43.2 U/l, ALAT 18 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetrone 8+8 mg, Oxaliplatin 125.37 mg, Bendafoline 298.5 mg d 1-2, 5-FU 597 mg bolus, 895.5 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 5 I (Ly) 1.254 1.152  
I (Th) 168 137

Пол: М Години: 78

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sigmae, T3 N1 M1, Meta hepatis, Stat. post laparotomiam et resectio sigmae, St. post polychimiotherapiam, Meta pulmonis Stat. post PHT+Vectibix

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110, ППМ-148, ИБС-125, ЗД-ЕП

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С-4 по схема FOLFOX-4 + Vectibix. На 03. 07.19 е извършена лапаротомия и резекция на сигмата и холицистектомия. Установени са чернодробни метастази. Хистология: Умерено диференциран интестинален аденокарцином без мукуспродукция, установени метастази в 1 от изследвани 8 л. в. RAS-WT

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 130/85, СЧ-80  
Обрив по лицето и гърдите I-II ст

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80  
Обрив по лицето и гърдите I-II ст

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 11.10<sup>9</sup>/л, Ly 11.4 %, Mo 4.6 %, Gran 84.0 %, HGB 109 g/l, RBC 3.93.10<sup>12</sup>/л, HCT 33.3 %, PLT 168.10<sup>9</sup>/л, Глюкоза 10.06 mmol/l, Креатинин 103 μmol/l, Билирубин-общ 9.8 μmol/l, ASAT 16 U/l, ALAT 14.3 U/l

##### След проведената терапия

WBC 6.9.10<sup>9</sup>/л, Ly 16.7 %, Mo 4.9 %, Gran 78.4 %, HGB 114 g/l, RBC 4.03.10<sup>12</sup>/л, HCT 35.1 %, PLT 137.10<sup>9</sup>/л, Глюкоза 7.74 mmol/l, Креатинин 95 μmol/l, Билирубин-общ 6.1 μmol/l, ASAT 24.5 U/l, ALAT 14.3 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Vectibix 546 mg, Oxaliplatin 170 mg, Bendafoline 400 mg, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h), Ondansetrone 8+8 mg, Dexamethasone 8+4 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	6	<u>I (Ly)</u>	1.774	1.583
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	63	<u>I (Th)</u>
			113	117

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, T3 pN1 M0, Meta hepatitis, Stat. post hemicolectomiam sin. laparoscopica, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, E 06.3 Хипотиреозидизъм

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на колон сигмоидеум G2, pT3 с инфилтрация в периколичната мастна тъкан. Метастази в 3 от 16 л. в.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С10 АПХТ. На 16. 04. 2019 е извършена левостранна хемиколектомия поради нео-процес на сигма. Поради установена хематологична токсичност дозите на цитостатиците са редуцирани с 25 %

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 125/75, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 125/75, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 27.3 %, Мо 4.6 %,  
Gran 68.1 %, HGB 138 g/l, RBC  $4.45 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 41.4 %, PLT  $113 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.6 mmol/l,  
Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.8  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 103.7 U/l, ALAT 138.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $5.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 27.3 %, Мо 6.5 %, Gran 66.2 %,  
HGB 139 g/l, RBC  $4.53 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 42.0 %, PLT  $117 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.71 mmol/l,  
Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 57.4 U/l, ALAT 40.3 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Oxaliplatin 105.21 mg, d 1-2, Ca Folate 501 mg, 5-FU 501 mg bolus, 1503 mg (44 h) на помпа, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetrone 8+8 mg, NaCl 0.9 %.

Хепатопротективна терапия за домашно лечение.

<u>Пациент:</u>	7	<u>I (Ly)</u>	0.755	0.772		
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	69	<u>I (Th)</u>	211	133

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 pNx M0 L1, Stat. post FCS et biopsim, Stat. post radiotherapiam preoperativa, Stat. post resectionem recti ant. a modo Miles, St. post polychimiotherapiam, Proressio, Meta pulmonis, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: Дислипидемия E78

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване на ректума, G2 pT3 pNx (0 от 4) pMx L1 V0 R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за нова линия ХТ по повод PET/СТ данни за прогресия на заболяването, изразила се в пулмонална дисеминация. На 02. 05. 2018 е извършена предна резекция на ректума по Майлс (лапароскопска). Туморът е прораствал цялата дебелина на червото с инфилтрация на периколичната мастна тъкан с туморна инвазия в лимфни възли. Провела 12 адювантни курса по DeGramont. През м. Август 2019 установени данни за белодробни метастази. Започва лечение по схема FOLFOX4. RAS MT. Към терапията ще се добави Bevacizumab. Поради полиневропатия след първи курс дозата на Oxaliplatin ще се редуцира.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД АН 105/65, СЧ-82, полиневропатия

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 125/75, СЧ-82, полиневропатия

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $3.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 20.4 %, Мо 4.5 %, Gran 75.1 %, HGB 142 g/l, RBC  $4.81 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 41.8 %, PLT  $211 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.98 mmol/l, Креатинин 67  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 8.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 22.9 U/l, ALAT 15.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $3.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 22.7 %, Мо 5.9 %, Gran 71.4 %, HGB 137 g/l, RBC  $4.7 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 40.6 %, PLT  $133 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.08 mmol/l, Креатинин 60  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 12.3  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 23.2 U/l, ALAT 21.1 U/l

Терапия: Bendafoline 326 mg, Oxaliplatin 102.6 mg, 5-FU 652 mg bolus, 978 mg (22 h), Avastin 300 mg, Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1 amp, NaCl 0.9 %, Sol. Gluc. 5% 500ml

<u>Пациент:</u>	8	<u>I (Ly)</u>	2.686	2.776
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	52	<u>I (Th)</u>
			268	171

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT3 pN1c M1, Stat. post resectionem sygmae, Meta peritonei et omenti

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на колон сигмоидеум G2, pT3 с инфилтрация в периколичната мастна тъкан. Изследваните 13 л. в. са без метастази. Перидуоденални туморни депозити, перитонеум и оментум с мета от умерено диференциран аденокарцином от интестинален тип.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С3 ХТ + ТТ. На 15. 07. 2019 е извършена резекция на сигмоидно черво. RAS WT.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД АН 105/65, СЧ-82, умерено изразен обрив основно по лицето

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 105/65, СЧ-82, умерено изразен обрив основно по лицето

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.6.10<sup>9</sup>/l, Ly 40.7 %, Мо 7.9 %, Gran 51.4 %, HGB 117 g/l, RBC 4.17.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.4 %, PLT 268.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.84 mmol/l, Креатинин 67 μmol/l, Билирубин-общ 5.1 μmol/l, ASAT 22.6 U/l, ALAT 18.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC 6.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 45.5 %, Мо 5.4 %, Gran 49.1 %, HGB 121 g/l, RBC 4.28.10<sup>12</sup>/l, HCT 37.3 %, PLT 117.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.22 mmol/l, Креатинин 66 μmol/l, Билирубин-общ 7.6 μmol/l, ASAT 28.3 U/l, ALAT 22.4 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+ 8 mg, Ondansetrone 8+8 mg, Oxaliplatin 127.5 mg, d 1-2, Bendafoline 300 mg d 1-2, 5-FU 600 mg bolus, 900 mg (22 h), Ca Folate 501 mg, Vectibix 294 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	9		<u>I (Ly)</u>	1.122	0.959	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	52	<u>I (Th)</u>	165	152

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 pN1 M0, Stat. post resectionem recti a.m. Miles laparoscopica, Stat. post APHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином G2 с отчасти муцинозен характер инфилтриращ през собствения мускулен слой периректалната мастна тъкан, туморни емболи в лимфни и кръвоносни съдове, от 12 л. в. метастази в 1 от тях.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С9 АП ХТ. На 23. 04. 2019 е извършена лапароскопска резекция на ректум по Майлс. Туморът е прораствал цялата дебелина на червото с инфилтрация на периколичната мастна тъкан с туморна инвазия в лимфни възли. Провела 12 адювантни курса по DeGramont. Не са установени Ro и CT данни за белодробни и абдоминални метастази предоперативно. Започва лечение по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $3.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 30.3 %, Мо 8.8 %,  
Gran 60.9 %, HGB 115 g/l, RBC  $4.53 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 35.9 %, PLT  $165 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.16 mmol/l,  
Креатинин 83  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 31.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 49.6 U/l, ALAT 46.2 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $8.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 11.7 %, Мо 5.7 %, Gran 82.6 %,  
HGB 119 g/l, RBC  $4.59 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 37.0 %,  
PLT  $152 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.02 mmol/l,  
Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 25.0  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 53.5 U/l, ALAT 57.7 U/l

Терапия: Oxaliplatin 170 mg, Bendafoline 400 mg, d 1-2, Antiallersine 1 amp. i.m, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h) d 1-2, Dexamethasone 8+8 mg, Ziextenso 6 mg s.c, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	10	<u>I (Ly)</u>	<b>0.931</b>	<b>0.862</b>
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	71	<u>I (Th)</u>
			<b>151</b>	<b>133</b>

Окончателна диагноза: C18.2. Ca flexura coli hepatica, pT3 pN1 M0, Stat. post hemicolectomiam dextra, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: 110 AX

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином G2 на флексура коли хепатика с инфилтрация в субсерозата, от 9 броя л. в. с метастази е 1 брой.

Данни от анамнезата: На 07. 05. 2019 е извършена десностранна хемиколектомия с илео-трансферзоанастомоза Л-Л. Поради дозите на цитостатиците са редуциране с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 125/80, СЧ-82, хематологична токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $4.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 19.4 %, Мо 5.8 %, Gran 74.8 %, HGB 113 g/l, RBC  $4.05 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 34.9 %, PLT  $151 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.79 mmol/l, Креатинин 69  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 12.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 27.6 U/l, ALAT 39.5 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $3.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 22.7 %, Мо 5.9 %, Gran 71.4 %, HGB 137 g/l, RBC  $4.7 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 40.6 %, PLT 133 \cdot 10^9/l, Глюкоза 6.08 mmol/l, Креатинин 60  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 12.3  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 47.5 U/l, ALAT 29.1 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetron 8+8 mg, Oxaliplatin 104.58 mg, Bendafoline 249 mg, d 1-2, 5-FU 498 mg bolus, 747 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5% 500 ml

<u>Пациент:</u>	11	<u>I (Ly)</u>	1.750	1.769		
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	56	<u>I (Th)</u>	356	261

Окончателна диагноза: Ca coeci, Stat. post hemicolectomiam dex. Cum anastomosis L-L, Meta hepatitis, Stat. post resectio atipica hepatitis seg. 7, pT3 N2 M1, Stat. post PHT + Avastin

Основна хистологична/цитологична диагноза: Черен дроб-метастаза от слабо диференциран аденокарцином с анапластични прояви, 2.1. Оментум-без туморна инфилтрация, 2.2. Апендикс-хипарплазия на лимфната тъкан, 2.3. Резекционна линия-без туморна инфилтрация, 2.4. Тумор-умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в субсерозата. Налице е туморна емболизация в лимфни съдове, 2.5. Регионални лимфни възли-в 10 от 11 се виждат метастази от същия карцином Налице е перинодална туморна инфилтрация. RAS-MT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С3 ПХТ по схема FOLFOX 4+ Avastin. На 23. 07. 2019 е извършена лапароскопска десна хемиколектомия. Интраоперативно са установени множество чернодробни метактази. Осъществена е атипична резекция на метастаза в 7-ми сегмент. RAS-MT. В терапевтичната схема се включва Avastin.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 5.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 32.4 %, Мо 5.8 %,  
Gran 61.8 %, HGB 103 g/l, RBC 4.07.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 33.6 %, PLT 356.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.43 mmol/l,  
Креатинин 58 μmol/l, Билирубин-общ 5.4 μmol/l,  
ASAT 29.2 U/l, ALAT 10.5 U/l

##### След проведената терапия

WBC 5.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 30.5 %, Мо 7.6%, Gran 61.9 %,  
HGB 105 g/l, RBC 4.07.10<sup>12</sup>/l, HCT 33.1 %,  
PLT 261.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.8 mmol/l,  
Креатинин 54 μmol/l, Билирубин-общ 5.0 μmol/l,  
ASAT 41.5 U/l, ALAT 21.7 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetron 8+8 mg, Avastin 280 mg, Oxaliplatin 136 mg, Bendafoline 320 mg, d 1-2, 5-FU 640 mg bolus, 960 mg (22h), NaCl 0.9 %, Sol. Gluc

Пациент: 12 I (Ly) 1.716 1.512  
I (Th) 198 115  
Пол: Ж Години: 73

Окончателна диагноза: C18.0. Ca coeci, pT4a pN0 (0 от 29) M0 LVI, Stat. post hemicolectomiam dex cum cholecystectomiam

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на дебелото черво (цекум) с инфилтрация в субсерозната мастна тъкан и пробив в серозата. Данни за лимфоваскуларна и периневрална туморна. Започва терапия по схема FOLFOX-4.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С3 ХТ. На 22. 07. 2019 е извършена десна хемиколектомия с холецистектомия.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.4 %, Мо 4.7 %,  
Gran 68.9 %, HGB 131 g/l, RBC  $4.54 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 39.3 %, PLT  $198 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.9 mmol/l,  
Креатинин 87  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.5  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 25.7 U/l, ALAT 22.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $5.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 28.0 %, Мо 7.8%, Gran 64.2 %,  
HGB 131 g/l, RBC  $4.46 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 39.8 %,  
PLT  $115 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.61. mmol/l,  
Креатинин 92  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 15.7  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 105 U/l, ALAT 124.8 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofrane 8 + 8 mg, Oxalliplatin 147.05 mg, Bendafoline 346 mg d 1-2, 5-FU 692 mg bolus, 1038 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 13 I (Ly) 1.416 1.555

Пол: М Години: 67 I (Th) 116 215

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT3 pN1c M0, Stat. post resectionem sygmae et anastomosis

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Резекционни данни-без туморна инфилтрация, 2.1. Умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в субсерозата. Налице са туморни емболи в лимфни съдове, 2.2. Регионални лимфни възли-5 с хроничен лимфаденит, Налице са перинодални туморни депозити. Диагноза: G2, pT3, pN1c, pMx, L1, V0, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за симптоматична терапия по повод оплаквания от тежък ГД синдром. Прведена ФКС и КТ-данни за туморен процес обтуриращ дебелото черво. На 06. 08. 2019 проведена резекция на сигмата с анастомози. Провел 2 курса по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Увредено общо състояние, ECOG-2, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82, тежък ГД синдром

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $4.9 \cdot 10^9/l$ , Ly 28.9 %, Мо 5.5 %, Gran 65.6 %, HGB 132 g/l, RBC  $4.3 \cdot 10^{12}/l$ ,

HCT 38.6 %, PLT  $116 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.58 mmol/l,

Креатинин 85  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 14.3  $\mu\text{mol/l}$ , Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 3.7  $\mu\text{mol/l}$ ,

ASAT 116.9 U/l, ALAT 164.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 32.4 %, Мо 5.2 %, Gran 62.4 %, HGB 146 g/l, RBC  $4.84 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 44.1 %,

PLT  $215 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.85 mmol/l,

Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 3.7  $\mu\text{mol/l}$ ,

ASAT 89.1 U/l, ALAT 95.9 U/l

Терапия: NaCl 0.9 %, Vit. C 2x1 amp, Vit. B complex 2x2 amp, Dexamethasone 4 mg, Degan 2x1 amp, Transmetil 500 mg 2x11

<u>Пациент:</u>	14	<u>I (Ly)</u>	1.250	1.190
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	54	<u>I (Th)</u>
			192	189

Окончателна диагноза: C18.2. Ca colonis ascendens, pT4 pN0 M0, Stat. post laparotomia cum hemicolectomiam dex, resectionem partialis capsulae adiposae renis dex. et parietalis abdominalis, Stat. post APHT (De Grammont-12 cycles). Progressio, Meta l.n. retroperitonealis et peritonei. Stat. post PHT+ Erbitux.

Основна хистологична/цитологична диагноза: Апендикс: на фона на гангренозно-хеморагично възпаление е установен високо диференциран аденокарцином с изразено слузообразуване , на места инфилтриращ цялата стена и ангажиращ резекционните линии. RAS-WT

Данни от анамнезата: На 22. 10. 2017 перитонит и лапаротомия с апендектомия. Хистология: гангренозно-хеморагично възпаление с високо диференциран аденокарцином с изразено слузообразуване , на места инфилтриращ цялата стена и ангажиращ резекционните линии. На 10.11. 2017 повторна лапаротомия: туморна формация на колон асценденс инфилтриращ серозата, прорастващ капсулата на десния бъбрек и предната коремна стена. Направена дясна хемиколектомия с резекция на капсулата на бъбрека и коремната стена. Следоператива PHT De Grammont. На 21. 06. 2019: данни за дисеминация в 2 ретроперитонеални л.в. и 1 перитонеална лезия, RAS-WT. Започната е първа линия ПХТ+ТТ по схема FOLFOX 4+Erbitux.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.3.10<sup>9</sup>/l, Ly 28.4 %, Мо 4.8 %,  
Gran 66.8 %, HGB 143 g/l, RBC 4.7.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 41.5 %, PLT 192.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.2 mmol/l,  
Креатинин 82 μmol/l, Билирубин-общ 26.3 μmol/l,  
ASAT 23.1 U/l, ALAT 39.9 U/l

##### След проведената терапия

???

WBC 6.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 19.5 %, Мо 8.3 %, Gran 72.2 %,  
HGB 143 g/l, RBC 4.73.10<sup>12</sup>/l, HCT 41.8 %,  
PLT 189.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.65 mmol/l, Креатинин  
77 μmol/l, Билирубин-общ 22.1 μmol/l,  
ASAT 22.4 U/l, ALAT 35.9 U/l

Терапия: Oxaliplatin 170 mg, Bendafolin 800 mg, d 1, 5-FU 800 mg bolus d 1, 2400 mg (22 h) d 1 (44 h) на помпа, Erbitux 800 mg d 1, Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8 mg, Zofran 8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

<u>Пациент:</u>	15		<u>I (Ly)</u>	1.263	0.440	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	53	<u>I (Th)</u>	311	110

Окончателна диагноза: C18.4. Ca colonis transversi inoperabilis, pT4 Nx M1, Meta peritonei, Stat. post laparoscopia explorativa, Peo-transverso anastomosis et jejun-ileoanastomosis, St. post PHT+TT.

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Желатинозен аденокарцином-G2. RAS-WT

Данни от анамнезата: Приема се в ОМО за симптоматична терапия след курс ПХТ+ТТ с оплаквания отпадналоост, гадене, повръщане, трудно преглъщане. През 2000 г е направена лява хемиколектомия по повод Са на флексура лиеналис. През 2019 г е установен обтуриращ Са на колон трансверзум с перитонеални метастази. Преценен е като иноперабилен и е направена обходна анастомоза. Започната е ПХТ по схема Де Грамонт. Взето решение за започване на терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-100

##### След проведената терапия

Увредено общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-100

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 20.7 %, Мо 9.2 %,  
Gran 70.1 %, HGB 118g/l, RBC  $4.29 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 36.3 %, PLT  $311 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза --- mmol/l,  
Креатинин ---  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ ---  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT --- U/l, ALAT --- U/l

##### След проведената терапия

WBC  $2.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 22 %, Мо 4.8 %, Gran 73.2 %,  
HGB 117 g/l, RBC  $4.28 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 36 %,  
PLT  $110 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.93 mmol/l, Креатинин  
102  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 22.5  $\mu\text{mol/l}$   
ASAT 25 U/ml, ALAT 12.3 U/ml

Терапия: Antiallersin 1 amp i.m, Vectibix 456 mg, Oxaliplatin 164.05 mg, Bendafoline 386 mg d 1-2, 5-FU 772 mg bolus, 1158 mg (22 h) d 1-2, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetrone 8+8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

<u>Пациент:</u>	16	<u>I (Ly)</u>	1.284	1.316
		<u>I (Th)</u>	258	231

Пол: Ж      Години: 62

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT4 pT1c M0, Stat. post resectionem recti a.m. Miles cum hysterectomiam et adnexectomiam bilateralis, Stat. post APHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в периректалните меки тъкани, влагалищната стена и тазовата мускулатура, регионални л.в. 2 с абсцедиране, перинодални туморни депозити.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С2 АПХТ. На 08. 08. 2019 е извършена резекция на ректума по Майлс и двустранна хистеректомия. Преценена за започване на АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 125/75, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 26.2 %, Мо 4.5 %, Gran 69.3 %, HGB 121 g/l, RBC 4.04.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.6 %, PLT 258.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.93 mmol/l, Креатинин 70 μmol/l, Билирубин-общ 6.5 μmol/l, ASAT 19.8 U/l, ALAT 14.3 U/l

##### След проведената терапия

WBC 5.2.10<sup>9</sup>/l, Ly 25.3 %, Мо 6.4%, Gran 68.3 %, HGB 122 g/l, RBC 4.02.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.4 %, PLT 231.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.64. mmol/l, Креатинин 70 μmol/l, Билирубин-общ 4.2 μmol/l, ASAT 21 U/l, ALAT 15.6 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofrane 2x1, Oxaliplatin 136 mg, Ca Folate 320 mg d 1-2, 5-FU 640 mg bolus d 1-2, 960 mg (22 h) d 1-2, Sol. Gluc, NaCl 0.9 %

Пациент: 17 I (Ly) 1.832 1.927

Пол: М Години: 69 I (Th) 284 337

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sigmae, pT2 N0 M1, Stat. post resectionem sigmae et hepatis atypica (3 seg), Meta hepatis, RAS-MT

Придружаващи заболявания и усложнения: ЗД-E11, АХ-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: От черен дроб: метастаза от умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване. 2.1. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 2.2. Тумор-умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в мускулните слоеве на стената, 2.3. Региотални лимфни възли-8 без туморни метастази. Диагноза: G2, pT2 pN0 (0 от 8) pM1 R0

Данни от анамнезата: Приема се в ОМО за терапия С1 курс ПХТ+ ТТ. На 16.07.2019 е извършена резекция на сигмата с чернодробна атипична резекция по повод карцином на сигмоидното черво с чернодробна дисеминация. Подлежи на първа линия ПХТ по схема FOLFOX+Avastatine.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние. ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние. ECOG-2, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-100, астения, ГДС

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.510^9/l$ , Ly 33.3 %, Мо 4.7 %, Gran 62.0 %, HGB 128 g/l, RBC  $4.65.10^{12}/l$ , HCT 39 %, PLT  $284.10^9/l$ , Глюкоза 5.94 mmol/l, Креатинин 81  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 4.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 35.9 U/l, ALAT 19.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $7.3.10^9/l$ , Ly 26.4 %, Мо 4.5 %, Gran 69.1 %, HGB 128 g/l, RBC  $4.52.10^{12}/l$ , HCT 37.2 %, PLT  $337.10^9/l$ , Глюкоза 6.91 mmol/l, Креатинин 88  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.3  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 20.3U/l, ALAT 18.6 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofrane 8+8, Oxaliplatin 153.85 mg, Bendafolin 362 mg d 1-2, 5-FU 724 mg bolus, 1086 mg (22h), Avastatine 365 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Gluc

<u>Пациент:</u>	18		<u>I (Ly)</u>	0.907	0.638	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	74	<u>I (Th)</u>	170	166

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 N2 M0, Stat. post radiotherapiam et chimiotherapiam, Stat. post resectionem recti cum anastomosis descendo-recto, Recidivus inoperabilis, St. post PHT+TT

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ II ст

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на ректума с инфилтрация на периректалната мастна тъкан. От изследвани 29 л.в. метастази в 6, RAS-WT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С11 ХТ + ТТ. На 26. 04. 2018 е извършена Лапаротомия-данни замасивна формация изхождаща от ректума, плътно тапицираща входа на малкия таз. Преценен като иноперабилен. Изведена сигмостома. Проведена предоперативна РТ комбинирана с Сараситабине. На 11.10.2018 резекция на ректума с десцендо-ректоанастомоза. Преценен като иноперабилен. Започната първа линия ХТ+ТТ с добавен Vectibix.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.6 \cdot 10^9/l$ , Ly 16.2 %, Мо 7.7 %, Gran 76.1 %, HGB 102 g/l, RBC  $3.23 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31.7 %, PLT  $170 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.18 mmol/l, Креатинин 86  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 17.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 32.1 U/l, ALAT 19.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $5.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 11.2 %, Мо 8.5%, Gran 80.3 %, HGB 108 g/l, RBC  $3.41 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 33.3 %, PLT  $166 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.26. mmol/l, Креатинин 86  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.7  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 35.5 U/l, ALAT 22.0 U/l

Терапия: Vectibix 390 mg, Bendafolin 358 mg d 1-2, Oxaliplatin 152.15 mg d 1, 5-FU 716 mg bolus d 1-2, 1074 mg (22 h) d 1-2, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetrone 8+8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %, Antiallersine 1 amp. i.m.

<u>Пациент:</u>	19	<u>I (Ly)</u>	1.286	1.421
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	53	<u>I (Th)</u>
			320	240

Окончателна диагноза: C18.2. Ca colon ascendens, pT3 N0 M0, Stat. post hemicolectomia dex. laparoscopica pro ileus mechanicus, Stat. post APHT (De Grammont). Recidivus loc. et meta duodeni et renis dex, Stat. post resectio am block ileum terminalis, colon transversum, duodenum et nephrectomia dex.

Придружаващи заболявания и усложнения: C53.1 Ca coli uteri T1b N0 M0, Stat. Post LHT cum adnexectomiam bilat. cum dissectio l.n. pelvis, Stat. post radiotherapiam postoperativa (50 Gy)

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено към ниско диференциран аденокарцином на колона G2-3 с огнищна слузна продукция. Изследвани 16 л.в. без метастази. Заключение: Метастази в дуоденум, тънко черво и десен бъбрек от аденокарцином интестинален тип. RAS-WT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С2Д1 ХТ+Erbitux. През 12. 2017 ЛТХ с двустранна аднексектомия. ИХХ-маточна шийка и ендоцервикален канал с аденокарцином ендометроиден тип T1bN0M0. Март.2018 с данни за илеус от тумор в колон асценденс: дясна хемиколектомия. Май 2019 прогрес на болестта: локален рецидив на анастомозата, лезия на чревни бримки и десния бъбрек. На 21.07.2017: am block резекция на терминален илеум, колон трансверсум, дуоденум и дясна нефректомия. Насочена за ПХТ+ТТ по схема FOLFOX-4+Erbitux.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 5.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 21.8 %, Мо 8.3 %, Gran 67.1 %, HGB 131 g/l, RBC 4.22.10<sup>12</sup>/l, HCT 38.5 %, PLT 320.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.11 mmol/l, Креатинин 86 µmol/l, Билирубин-общ 7.5 µmol/l, ASAT 27.2 U/l, ALAT 16.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC 6.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 23.3 %, Мо 8.2 %, Gran 68.5 %, HGB 133 g/l, RBC 4.32.10<sup>12</sup>/l, HCT 40.2 %, PLT 240.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.17 mmol/l, Креатинин 82 µmol/l, Билирубин-общ 9.1 µmol/l, ASAT 24.4 U/l, ALAT 14.6 U/l

Терапия: Erbitux 397.5 mg, Antiallersin 1 amp, Bendafolin 636 mg, Oxaliplatin 135.15 mg, 5-FU 636 mg bolus 1903 mg (44 h) на помпа, Dexamethasone 8+4mg, Zofran 2x2 amp, NaCl 0.9 %, Gluc. 5 %

Пациент: 20 I (Ly) 2.641 2.73  
I (Th) 474 285  
Пол: М Години: 60

Окончателна диагноза: C20. Ca recti inoperabilis, T4 Nx Mx, Stat. post FCS et biopsiam. Stat. post ileus mechanicus et peritonitis perforativa, Stat. post resectio colonis descendens et sigmae, transversostomia et cholecystectomy.

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран вилозен аденокарцином G2

Данни от анамнезата: На 22. 07. 2019 е извършена ФКС нео ректи ет каналис анализ кум инфилтрацио пер магна. На 24.08.2019 проведена резекция на колон трансверзум (парциална), колон десценденс и сигма. Направени трансверзостомия и холецистектомия. Насочен за ПХТ и палиативна ЛТ. Започва терапия по схема FOLFOX.

Обективно състояние

Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82

След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-82

Изследвания

Преди проведената терапия

WBC  $9.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 28.4 %, Мо 6.8 %, Gran 64.8 %, HGB 128 g/l, RBC  $3.26 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 39 %, PLT  $474 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.5 mmol/l, Креатинин 68  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 6.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 14.6 U/l, ALAT 9.0 U/l

След проведената терапия

WBC  $10.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.5 %, Мо 7.7%, Gran 65.8 %, HGB 141 g/l, RBC  $4.16 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 43.7 %, PLT  $285 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 10.59 mmol/l, Креатинин 76  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 18.6 U/l, ALAT 14.4 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8mg, Oxaliplatin 156.4 mg, Bendafolin 362 mg d 1-2, 5-FU 736 mg bolus, 1104 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 21 I (Ly) 1.378 1.541  
I (Th) 416 307

Пол: Ж Години: 78

Окончателна диагноза: C18.2. Ca colon ascendens, pT1 N0 M0, Stat. post resectio sigmae, Stat. post hemicolectomia dex, Progressio, Meta hepatis

Придружаващи заболявания и усложнения: Карцином на сигма, ЖДА

Основна хистологична/цитологична диагноза: Високо диференциран аденокарцином на дебелото черво

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи курс ХТ. През Февруари 2015 оперирана по повод вилозен аденом с тежка дисплазия и преход в умерено диференциран аденокарцином на колона. През Октомври 2019 установена прогресия на заболяването изразила се в множествени чернодробни метастази. Решена за терапия по схема XELOX.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 16.6 %, Мо 6.6 %, Gran 76.8 %, HGB 92 g/l, RBC  $3.36 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 30 %, PLT  $416 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.88 mmol/l,  
Креатинин 67  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 5.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 101.9 U/l, ALAT 75 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $7.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.4 %, Мо 4.9 %, Gran 73.7 %,  
HGB 85 g/l, RBC  $2.96 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 26.6 %,  
PLT  $307 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.08 mmol/l, Креатинин  
63  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 5.5  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 95.6 U/l, ALAT 79.4 U/l

Терапия: Oxaliplatin 94.5 mg, Sol. Glucosae 5 % 500 ml, NaCl 0.9 %, Dexamethasone 8 mg,  
Zofran 8 mg, Antiallersin 1 amp. i.m

<u>Пациент:</u>	22	<u>I (Ly)</u>	1.314	0.645
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	80	<u>I (Th)</u>
			250	149

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, Meta pulmonis, T3 N1 M1 G1 IV кл.ст, Stat. post chimio-et target therapiam

Придружаващи заболявания и усложнения: Diabetes mellitus-ЕП.9, Hypertonia arterialis-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Високо диференциран аденокарцином от интестинален тип

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО за С1 ХТ по схема по схема FOLFOX-4. На 10.10.19 е проведена КАТ ФКС, при което е установен тумор на 2 см от АРЛ, метастази в регионалните лимфни възли и белия дроб. Хистологично е доказан аденокарцином на ректума. RAS WT. Решен за комплексно лечение по схема FOLFOX-4. Към терапията се добавя Cetuximab.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 120/65, СЧ-82, фебрилитет 37.7

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 18.0 %, Мо 4.4 %, Gran 77.6 %, HGB 113 g/l, RBC  $4.73 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 34.6 %, PLT  $250 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.24 mmol/l,  
Креатинин 87  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 16.0  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 18.0 U/l, ALAT 16.7 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 15.0 %, Мо 3.6%, Gran 81.4 %,  
HGB 103 g/l, RBC  $4.33 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31.7 %,  
PLT  $149 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.53 mmol/l,  
Креатинин 78  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 26.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 19.4 U/l, ALAT 10.7 U/l

Терапия: Erbitux 800 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, Oxaliplatin 170 mg, Antiallersine 1 amp. i.m, 5-FU 800 mg bolus d 1-2, 1200 mg (22 h) d 1-2, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1 amp, Sol. Glucosae 5 %, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	23		<u>I (Ly)</u>	1.655	1.818	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	50	<u>I (Th)</u>	449	304

Окончателна диагноза: C19. Ca rectosigmoidalis, pT3 pN1c M0, Stat. post resectio recti ant. omentectomy et apendectomy

Придружаващи заболявания и усложнения: AX -110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Тумор: умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в субсерозата, 4.2.Регионални лимфни възли: общо 30 без туморни метастази. Налице са перинодални туморни депозити. Диагноза: умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване на ректум-сигма. G2, pT3, pN1c, pMx, R0

Данни от анамнезата: Поотъпва за първи път в ОМО. На 02.09.2019 осъществена предна резекция на ректума, оментектомия и е верифициран умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в субсерозата. Насочен за провеждане на АПХТ.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 19.7 %, Мо 6.1 %, Gran 74.2 %, HGB 134 g/l, RBC  $4.54 \cdot 10^{12}/l$ ,

НСТ 39.4 %, PLT  $449 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.62 mmol/l, PLT  $304 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.73 mmol/l,

Креатинин 97  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 14.5  $\mu\text{mol/l}$ , Креатинин 96  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.9  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 23 U/l, ALAT 30.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $6.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 30.3 %, Мо 5.8%, Gran 63.9 %, HGB 130 g/l, RBC  $4.37 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 37.4 %,

PLT  $304 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.73 mmol/l, Креатинин 96  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.9  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 22.8 U/l, ALAT 21.4 U/l, CEA 2.72 ng/ml

Терапия: Antiallerzin 1 amp, Dexamethason 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 147.9 mg, Ca Folate 348 mg, d 1-2, 5-FU 696 mg bolus, 1044 mg d 1-2, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	24	<u>I (Ly)</u>	1.453	1.536
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	43	<u>I (Th)</u>
			276	286

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, Stat. post laparotomiam mediana et resectionem sygnae cum T-T colorectoaanastomosis, adnexectomiam et ovariectomiam bilat, pT4 Nx Mx

Придружаващи заболявания и усложнения: F33.9-рецидивиращо депресивно разстройство  
D13.4-киста хепатис

Основна хистологична/цитологична диагноза: Дебело черво: Умерено диференциран аденокарцином достига до мастната тъкан без да я инфилтрира, адвекси, оварии, оментум: б. о. Прилежащ лимфен възел: метастази от аденокарцином

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи път. На 10. 10. 2019е извършена лапаротомия с термино-терминална колоректоанастомоза с двустранна овариектомия и аднексектомия. Постъпва за първи курс ХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $4.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 34.6 %, Мо 8.9 %,  
Gran 56.5 %, HGB 110 g/l, RBC  $3.63 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 33.5 %, PLT  $276 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.37 mmol/l,  
Креатинин 90  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 2.8  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 32.6 U/l, ALAT 33.9 U/l, CEA 2.43 ng/ml,  
СА 19-3 3.0 U/ml

##### След проведената терапия

WBC  $4.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 38.4 %, Мо 7.1 %, Gran 54.5 %,  
HGB 109 g/l, RBC  $3.65 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 32.9 %,  
PLT  $286 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.8 mmol/l, Креатинин  
81  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.0 mol/l,  
ASAT 20.1 U/l, ALAT 24.9 U/l, CEA 2.76 ng/ml

Терапия: Oxaliplatin 148.75 mg, Ca Folate 350 mg, d 1-2, 5-FU 700 mg 22h, d 1-2, Antiallersin 1 amp i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

<u>Пациент:</u>	25	<u>I (Ly)</u>	2.285	2.416
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	64	<u>I (Th)</u>
			455	248

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT3 pN1, Meta hepatitis multiplex, Stat. post resectionem recto-sigmoidalis, ovariectomiam bilateralis et biopsiam m. hepatitis, Stat. post PTH

Придружаващи заболявания и усложнения: 110 AX

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в мастна, яйчници с аднекси-б.о. Прилежащ лимфен възел: метастази от същия карцином. Част от черен дроб с метастаза от аденокарцином

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С1 ПХТ по схема FOLFOX-4. На 14. 11. 2019 проведена предна резекция на ректума с двустранна овариектомия, биопсия на черен дроб. Преценена за започване на първа линия ПХ по схема FOLFOX-4 + таргетна терапия.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 115/75, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 115/75, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $9.6 \cdot 10^9/l$ , Ly 23.8 %, Мо 8.2 %, Gran 68.0 %, HGB 121 g/l, RBC  $3.97 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 36.7 %, PLT  $455 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.42 mmol/l, Креатинин 67  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.5  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 38.4 U/l, ALAT 19.7 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $8.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 30.2 %, Мо 7.9 %, Gran 59.1 %, HGB 130 g/l, RBC  $4.33 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 39.2 %, PLT  $248 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.51 mmol/l, Креатинин 55  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.1 mol/l, ASAT 27.8 U/l, ALAT 14.4 U/l

Терапия: Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 147.9 mg, Ca Folate 348 mg, 5-FU 696 mg bolus, 1044 mg (22 h), NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

<u>Пациент:</u>	26	<u>I (Ly)</u>	1.617	1.384
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	74	<u>I (Th)</u>
			295	323

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 N0 Mx, L1 V0 R0, Stat. post FCS, Stat. post laparotomiam et resectionem recti abdominoperitonealis

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Добре диференциран G1 аденокарцином на дебелото черво. На 17. 10. 2019 направена предна резекция с абдоминоперинеална анастомоза. Хистология: дистална и проксимална резекционна линия-свободни от туморна инфилтрация, Тумор-добре диференциран G1 аденокарцином инфилтриращ през собствения мускулен слой периректалната мастна тъкан, туморни емболи в лимфни съдове, перивазална инвазия, обширни зони на некроза и остър гноен възпалителен процес в обема на тумора, регионални лимфни възли-5 л.в. с хроничен хиперпластичен и дисквамативен лимфаденит.

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО за първи курс ХТ по схема по схема FOLFOX 4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 23.1 %, Мо 11.3 %, Gran 65.6 %, HGB 118 g/l, RBC  $3.2 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 36.1 %, PLT  $295 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.63 mmol/l, Креатинин 108  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 15.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 11.7 U/l, ALAT 5.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $6.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.3 %, Мо 10.1%, Gran 67.2 %, HGB 123 g/l, RBC  $3.43 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 37.3 %, PLT  $323 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.86 mmol/l, Креатинин 126  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 14.9  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 18.3 U/l, ALAT 8.2 U/l

Терапия: Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Antiallersine 1 amp. i.m, Oxaliplatin 164.05 mg, Ca Folate 386 mg d 1-2, 5-FU 772 mg bolus, 1158 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	27		<u>I (Ly)</u>	2.346	2.591	
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	44	<u>I (Th)</u>	347	460

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, Stat. post resectio sygmae et recti anterior, omentectomiam, appendectomiam et resectio hepatis atypica, Meta ovarii, Stat. post LHT cum adnexibus, Meta hepatis, Stat. post РТН + ТТ

Основна хистологична/цитологична диагноза: 1. Черен дроб: метастаза от умерено диференциран аденокарцином, 2. Оментум: без туморна инфилтрация, 3. Парааортални л.в. 4 с хроничен хиперпластичен и синусен лимфаденит, 4. Чукан на инфундибулум на матка (в дясно) грануломи тип „чуждо тяло“ около хирургични конци, 5. Аднекс: фиброзни промени, 6. Резекционни линии: без туморна инфилтрация, 7.1. Тумор: умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в субсерозата, 7.2. Регионални л.в. в 3 от 9 се виждат метастази от същия карцином. Налице са туморни депозити и туморни емболи в лимфни и кръвоносни съдове.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи път. На 28.10.2019 релапаротомия и резекция на сигмата и предна резекция на ректума, оментектомия, апендектомия. RAS-WT. Преценена за ПХТ+ТТ с Panitumumab.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

Fe 6.8  $\mu\text{mol/l}$ , WBC  $6.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 34.5 %, Мо 7.%, Gran 58.5 %, HGB 124 g/l, RBC  $4.62 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 37.8 %, PLT  $347 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.75 mmol/l, Креатинин 54  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 15.3 U/l, ALAT 33.8 U/l, Пик. к-на 353  $\mu\text{mol/l}$

##### След проведената терапия

WBC  $7.9 \cdot 10^9/l$ , Ly 32.8 %, Мо 5.2 %, Gran 62 %, HGB 156 g/l, RBC  $5.86 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 46.9 %, PLT  $460 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.99 mmol/l, Креатинин 72  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 22.2 mol/l, ASAT 14.4 U/l, ALAT 22.7 U/l, CA19-9 147.9 U/ml

Терапия: Vectibix 504mg, Oxaliplatin 168 mg, Ca Folate 792 mg, 5-FU 792 mg болус 2376 mg (44h на помпа), Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

<u>Пациент:</u>	28		<u>I (Ly)</u>	1.512	1.365	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	68	<u>I (Th)</u>	326	215

Окончателна диагноза: C 20. Ca recti, pT3 N2 M1, Stat. post resectionem recti ant. et hepatis, Meta hepatis et L.N. intraperitonealis

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110, дислипидемия Е-78

Основна хистологична/цитологична диагноза: Черен дроб: метастаза от добре диференциран аденокарцином. 2.1. Резекционни линии: без туморна инфилтрация, 2.2. Умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином с инфилтрация в периректалната мастна тъкан, 3.3. Регионални л.в. в 4 от 9 се виждат метастази от същия карцином. Налице са перинодални туморни депозити. Диагноза: Умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином на ректума, G2, pT3 N2 4 от 6, pM, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи курс ПХТ по схема по схема FOLFOX4+ Vectibix. На 28.10.2019 е проведена резекция на ректума, атипична резекция на 3ти чернодробен сегмент. RAS-WT. Взето е решение за започване на терапия по схема FOLFOX4+ Vectribix.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 5.5.10<sup>9</sup>/l, Ly 27.5 %, Мо 9.8 %,  
Gran 62.7 %, HGB 115 g/l, RBC 3.84.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 35.3 %, PLT 326.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.52 mmol/l,  
Креатинин 71 μmol/l, Билирубин-общ 8.8 μmol/l,  
ASAT 13.8 U/l, ALAT 13.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC 7.5.10<sup>9</sup>/l, Ly 18.2 %, Мо 5.8%, Gran 76.0 %,  
HGB 123 g/l, RBC 4.1.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.9 %,  
PLT 215.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.2 mmol/l,  
Креатинин 62 μmol/l, Билирубин-общ 10.6 μmol/l,  
ASAT 10.8 U/l, ALAT 18.7 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Vectibix 504 mg, Oxaliplatin 170 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h), NaCl 0.9 %

Пациент: 29 I (Ly) 1.279 0.955  
I (Th) 236 182

Пол: Ж Години: 78

Окончателна диагноза: C 20. Ca recti, pT4 N1c M0 L1 V1 R0, Stat. post resectio recti a modo Miles cum LHT et adnexectomiam bilateralis, Resectio vaginae partialis

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на ректума.

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО за провеждане на ПХТ. На 04. 11. 2019 е направена ампутация на ректума, лапарохистеректомия с аднексите и парциална резекция на влагалището.. Започва терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 16.4 %, Мо 5.7 %,  
Gran 77.9 %, HGB 94 g/l, RBC  $3.39 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 31.9 %, PLT  $236 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.09 mmol/l,  
Креатинин 59  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.3  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 18.5 U/l, ALAT 10.8 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $3.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 28.1 %, Мо 7.8%, Gran 64.1 %,  
HGB 101 g/l, RBC  $3.66 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 33.7 %,  
PLT  $182 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.04 mmol/l,  
Креатинин 63  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 15.3  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 16.4 U/l, ALAT 11.7 U/l

Терапия: Oxaliplatin 131.7 mg, Ca Folate 310 mg d 1-2, 5-FU 620 mg bolus, 930 mg (22 h) d 1-2,  
Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Antiallersine 1 amp. i.m, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	30		<u>I (Ly)</u>	1.012	0.758	
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	71	<u>I (Th)</u>	249	208

Окончателна диагноза: C 20. Ca recti, Stat. post biopsiam, Stat. post radiotherapiam preoperativa, Stat. post resectio recti anterior, pT3 Nx M0, Stat. post chimiotherapiam, Progressio, Meta pulmonis, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, Psoriasis, Ca flexura coli hepatica, Stat. post hemicolectomia dex, pT3 N0 M0

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран папиларен аденокарцином с инфилтрация до серозата, изследваните 7 л.в. са без метастази.

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО за провеждане на C1 ХТ. През Април 2015 извършена предна резекция на ректума. Установен умерено диференциран папиларен аденокарцином с инфилтрация до серозата. Провела адювантна ХТ. По повод установена прогресия със солитарни пулмонални лезии започната терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2, CCC-PCД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 15.1 %, Мо 0.4 %, Gran 79.5 %, HGB 128 g/l, RBC  $4.17 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 39.2 %, PLT  $249 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.8 mmol/l, Креатинин 93  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 18.9 U/l, ALAT 10.5 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $1.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 50.5 %, Мо 22.6%, Gran 21.0 %, HGB 119 g/l, RBC  $3.94 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 35.8 %, PLT  $208 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.13 mmol/l, Креатинин 94  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 8.5  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 16.7 U/l, ALAT 14.8 U/l

Терапия: Oxaliplatin 150.45 mg, Ca Folate 354 mg d 1-2, 5-FU 708 mg (bolus), 1062 mg (22 h), Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Sol. Glucosae 5 %, NaCl 0.9 %

Пациент: 31 I (Ly) 1.371 1.524  
I (Th) 400 247

Пол: М Години: 65

Окончателна диагноза: C18.2. Ca colon ascendens, pT3 pN1c M0, Stat. post colectomiam subtotalis cum ileo-recto anastomosis

Основна хистологична/цитологична диагноза: Слабо до умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване на клон асценденс, G2-G3 pT3 pN1c L1 VI R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за втори курс АПХТ. На 01. 11. 2019 извършена субтотална колектомия с илео-ректоанастомоза. Взето решение за провеждане на АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 17.8 %, Мо 6.7 %, Gran 75.5 %, HGB 144 g/l, RBC  $4.8 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 44.8 %, PLT  $400 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.97 mmol/l,  
Креатинин 86  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 18.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 21.4 U/l, ALAT 20.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $7.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 20.6 %, Мо 8.0 %, Gran 71.4 %, HGB 140 g/l, RBC  $4.7 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 43.8 %, PLT  $247 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.56 mmol/l, Креатинин 71  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 12.8  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 25.9 U/l, ALAT 10.8 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 170 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

<u>Пациент:</u>	32		<u>I (Ly)</u>	1.217	1.318	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	78	<u>I (Th)</u>	295	355

Окончателна диагноза: C18.4. Ca colon transversi, , Stat. post hemicolectomia dex, Meta hepatitis, pT3 pN1c M1, Stat.PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110, ЗД-ЕП

Основна хистологична/цитологична диагноза: Тумор: умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в субсерозата, 4.4 Регионални л.в. в 1 от 11 се вижда микрометастаза от аденокарцином. Налице са перинодални туморни депозити и емболи в малокалибрени лимфни и кръвоносни съдове. Диагноза: умерено диференциран аденокарцином на колон трансверзум, G2, pT3, pN1c, pMx, L1, V1, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи път. На 11. 11. 2019 извършена лапароскопия по повод илеус. Установена е туморна формация на колон трансверзум и метастаза на черния дроб. Осъществена дясна хемиколектомия с илео-трансверзоанастомоза. субтотална колектомия с илео-ректоанастомоза. Започва терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 7.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 15.4 %, Мо 7.9 %, Gran 76.7 %, HGB 147 g/l, RBC 5.3.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 44.2 %, PLT 295.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 8.42 mmol/l,  
Креатинин 78 μmol/l, Билирубин-общ 12.3 μmol/l,  
ASAT 27.5 U/l, ALAT 20.2 U/l, CA19-9 77.2 U/ml  
CEA 54.11 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC 6.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 19.1 %, Мо 13.0 %, Gran 66.8 %, HGB 140 g/l, RBC 5.22.10<sup>12</sup>/l, HCT 42.1 %, PLT 355.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.82 mmol/l, Креатинин 72 μmol/l, Билирубин-общ 12.0 μmol/l, ASAT 19.0 U/l, ALAT 13.7 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Zofran 8+8mg, Dexamethasone 8+4 mg, Oxaliplatin 170 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 33 I (Ly) 1.424 1.840  
I (Th) 260 223

Пол: М Години: 53

Окончателна диагноза: C18. Ca coeci, pT3 pN0 M0, Stat. post hemicolectomiam dextram cum ileo-transverso-anastomosis L-L

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином с Инфилтрация в субсерозата, pT3. Изследвани 13 ЛВ са без метастази.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за 1-ви курс ХТ. На 08.11. 2019 извършена десностранна хемиколектомия с илео-трансверзо анастомоза л-Л. Предоперативни образни изследвания-без дисеминация на заболяването.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $4.9 \cdot 10^9/l$ , Ly 29.0 %, Мо 6.4 %,  
Gran 64.1 %, HGB 115 g/l, RBC  $4.62 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 34.9 %, PLT  $260 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.26 mmol/l,  
Креатинин 84  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 8  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 14.6 U/l, ALAT 13.8 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 42.8 %, Мо 8.1 %,  
Gran 49.1 %, HGB 119 g/l, RBC  $4.67 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 36.5 %, PLT  $223 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.52 mmol/l,  
Креатинин 94  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 6.3  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 25.9 U/l, ALAT 24.7 U/l

Терапия: Oxaliplatin 145.35 mg, Ca Folate 342 mg d 1-2, 5-FU 684 mg bolus, 1026 mg (22h),  
Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Antiallersine 1 amp. i.m, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %

Пациент: 34 I (Ly) 0.768 1.304

Пол: М Години: 71 I (Th) 363 300

Окончателна диагноза: C 20. Ca recti, pT3 pN2 M0, Stat. post resectio recti a modo Miles, Stat. post APHT, Progressio, Meta pulmonis, hepatis et suprarenales bilat. et ossei

Придружаващи заболявания и усложнения: ППМ, АХ

Основна хистологична/цитологична диагноза: Ректум (основен тумор)-Умерено диференциран G2 аденокарцином инфилтриращ през собствения мускулен слой периректалната мастна тъкан, туморни емболи в лимфни съдове, Регионални ЛВ-в 6 от 13 изследвани метастази от гореописания карцином, T3 N2 Mx G2 R0

Данни от анамнезата: Приема се в ОМО за 1-ви курс ПХТ+Avastin. На 03.07.2017 извършена лапаротомия и резекция на ректума по Майлс. Преценен за провеждане на АПХТ по схема FOLFOX-4. Проведени 12 инфузии до 01. 2018, след което останал на диспансерно наблюдение. КТ данни за прогресия на болестта. Взето решение за започване на 1-ва линия ПХТ по схема FOLFOX-4 +Avastin

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $14.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 5.3%, Мо 10.4 %, Gran 70.6 %, HGB 103 g/l, RBC  $3.46 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31 %, PLT  $363 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.51 mmol/l, Креатинин 70  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 34.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 134.8 U/l, ALAT 38.5 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 32.6 %, Мо 21.9%, Gran 45.5 %, HGB 99 g/l, RBC  $3.28 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 30.2 %, PLT  $300 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.77 mmol/l, Креатинин 60  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 19.8  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 48.4 U/l, ALAT 10.1 U/l

Терапия: Antiallerisin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 155.5 mg, Ca Folate 366 mg d 1-2, 5-FU 732 mg bolus, 1098 mg (22 h) d 1-2, Avastin 335 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	35	<u>I (Ly)</u>	1.938	2.060		
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	60	<u>I (Th)</u>	239	194

Окончателна диагноза: C 20. Ca recti, pT3 pN0 M0, Stat. post resectionem recti anterior cum descendo-recto anastomosis T-T et ileostomiam protectivam, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: 110 AX

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран G2 аденокарцином с инфилтрация в субсерозната мастна тъкан, перитуморно абсцедиране. ЛВ - изследвани 8 са без метастази

Данни от анамнезата: Постопа в ОМО за провеждане на С1 АПХТ. На 31.10.2019 извършена предна резекция на ректум с асцендо-ректо анастомоза и изведена протективна илеостома. Взето решение за АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 28.5%, Мо 7.0 %, Gran 64.5 %, HGB 125 g/l, RBC 4.11.10<sup>12</sup>/l, HCT 37.3 %, PLT 239.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.09 mmol/l, Креатинин 78 μmol/l, Билирубин-общ 8.4 μmol/l, ASAT 23.3 U/l, ALAT 40.1 U/l, CEA 1.28 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC 4.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 42.9 %, Мо 8.1%, Gran 49.0 %, HGB 134 g/l, RBC 4.31.10<sup>12</sup>/l, HCT 39.4 %, PLT 194.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.11 mmol/l, Креатинин 89 μmol/l, Билирубин-общ 8.0 μmol/l, ASAT 27.5 U/l, ALAT 39.8 U/l

Терапия: Antiallerisin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Ondansetron 8+8 mg, Oxaliplatin 153.85 mg, Bendafoline 362 mg d 1-2, 5-FU 724 mg bolus, 1086 mg (22 h) d 1-2, Sol. Glucosae, NaCl 0.9 %

Пациент: 36 I (Ly) 1.401 1.389  
I (Th) 428 406

Пол: Ж Години: 77

Окончателна диагноза: C18.0. Ca coeci, Stat. post hemicolectomia dex, Meta hepatis, pT4 pN2 M1, IV ст, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Добре диференциран G1аденокарцином с муцинозен характер на дебелото черво.

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО. На 18.10. 2019 е осъществена дясна хемиколектомия. Установена е чернодробна метастаза и е осъществена атипична резекция на мета в черния дробс илео-трансверзоанастомоза. Насочен за първа линия ПХТ+Авастин.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 17.4 %, Мо 7.1 %, Gran 75.5 %, HGB 106 g/l, RBC  $4.33 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 33.9 %, PLT  $428 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.6 mmol/l, Креатинин 54  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 20.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 49.1 U/l, ALAT 24.3 U/l,

##### След проведената терапия

WBC  $6.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 22.4 %, Мо 6.6 %, Gran 71 %, HGB 99 g/l, RBC  $4.02 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31 %, PLT  $406 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.72 mmol/l, Креатинин 53  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 23.3  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 15.1 U/l, ALAT 7.2 U/l, CEA 10.11 ng/ml

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxalliplatin 136.85 mg, Ca Folate 322mg, 5-FU 644 mg bolus, 966 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 37 I (Ly) 1.820 1.876  
I (Th) 221 169

Пол: М Години: 51

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sigmae, pT4 pN1 M0, Stat. post resectionem sigmae, Stat. post APHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в серозата, туморни емболи в лимфни съдове, от изследвани 12 л.в. мета установени в 4.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 АПХТ. На 27.11.2019 е извършена лапароскопска резекция на сигмоидното черво с термино-терминална анастомоза. Претенен за провеждане на АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 22.2 %, Мо 6.6 %,  
Gran 71.2 %, HGB 139 g/l, RBC  $4.58 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 41 %, PLT  $221 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 9.22 mmol/l,  
Креатинин 83  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.3  $\mu\text{mol/l}$   
ASAT 24.7 U/l, ALAT 28.4 U/l, CEA 17.4 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC  $7.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.8 %, Мо 8.9%, Gran 64.3 %,  
HGB 156 g/l, RBC  $5.15 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 46.1 %,  
PLT  $169 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.04 mmol/l,  
Креатинин 97  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.4  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 26.8 U/l, ALAT 28.2 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 170 mg, Bendafoline 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

Пациент: 38 I (Ly) 2.248 1.754  
I (Th) 360 309

Пол: М Години: 74

Окончателна диагноза: C18.0. Ca coeci, pT3 pN2b M0 R0, Stat. post hemicolectomia dex cum ileo-transverso-anastomosis, Obs. Meta L.N. mediastini, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: ЗД-II, АХ-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Оментум-без туморна инфилтрация, 2.1.

Резекционни линии-без туморна инфилтрация, Тумор: слабо диференциран мукоцелуларен аденокарцином с клетки тип „пръстен с камък“. Налице е инвазия в субсерозата, 2.3. Регионални л.в. в 8 от 14 се виждат метастази от същия тумор. Диагноза: слабо диференциран мукоцелуларен аденокарцином на цъокума. G3, pT3, pN2b (8 от 14), pMx, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С1 АПХТ. На 12. 11. 2019 осъществена дясна хемиколектомия с илео-трансверзоанастомоза. Насочен за стадиране и АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 29.2 %, Мо 10.8 %,  
Gran 60.0 %, HGB 108 g/l, RBC  $3.67 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 32.8 %, PLT  $360 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.85 mmol/l,  
Креатинин 100  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 4.9  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 18.0 U/l, ALAT 17.8 U/l,

##### След проведената терапия

WBC  $5.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 34.4 %, Мо 6.8 %, Gran 58.8 %, HGB 111 g/l, RBC  $3.7 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 32.7 %,  
PLT  $309 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.82 mmol/l, Креатинин  
105  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.2  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 24.3 U/l, ALAT 17.2 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1, Oxaliplatin 159.8 mg, Ca Folate 376 mg d 1-2, 5-FU 752 mg bolus d 1-2, 1128 mg (22 h) d 1-2, Sol. Glucosae, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	39	<u>I (Ly)</u>	<b>0.996</b>	<b>0.887</b>
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	70	<u>I (Th)</u>
			<b>220</b>	<b>189</b>

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT3 N1c M0, Stat. post resectionem laparoscopica sygmae cum descendo-recto anastomosis L-L, Stat. post APHT.

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином с дебелочревен тип некрози, абсцедиране и инфилтрация в периколичната мастна тъкан, изследвани 12 л.в. единични перинодални туморни депозити.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С АПХТ. На 09.12.2019 е извършена лапароскопска резекция на сигмоидното черво с латеро-латерална анастомоза. Насочена за започване на АПХТ по схема FOLFOX4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/70, СЧ-72

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/70, СЧ-72

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.0.10<sup>9</sup>/l, Ly 24.9 %, Мо 7.7 %, Gran 67.4 %, HGB 121 g/l, RBC 4.33.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.6 %, PLT 220.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.82 mmol/l, Креатинин 74 μmol/l, Билирубин-общ 13.6 μmol/l, ASAT 28.2 U/l, ALAT 19.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC 3.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 28.6 %, Мо 6.1%, Gran 65.3 %, HGB 144 g/l, RBC 4.03.10<sup>12</sup>/l, HCT 33.5 %, PLT 189.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.75 mmol/l, Креатинин 65 μmol/l, Билирубин-общ 12.9 μmol/l, ASAT 19.7 U/l, ALAT 13.5 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp, Ondansetron 2x1, Dexamethasone 8+4 mg, Oxaliplatin 151.3 mg, Ca Folate 2x356 mg, 5-FU 2x712 mg bolus, 2x1068 mg (22 h), NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

<u>Пациент:</u>	40		<u>I (Ly)</u>	3.612	1.596	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	46	<u>I (Th)</u>	455	184

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 pN0 M1, Meta hepatitis, Stat. post resectionem recti a.m. Hartman et resectionem atypica hepatitis seg. IV, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, 180.2 Phlebothrombosis poplitealis sin, Stat. post PTA AIC sin

Основна хистологична/цитологична диагноза: Туморна формация-умерено диференциран аденокарцином инфитращ мукоза и субмукоза, изследвани 4 бр. л.в. без метастази, чернодробни фрагменти-метастази от същия карцином

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 ПХТ по схема FOLFOX-4. На 19. 12. 2019 извършена резекция на ректума по Хартмен с атипична резекция на 4-ти чернодробен сегмент. Преценен за започване на първа линия ПХТ по схема FOLFOX-4 + таргетна терапия.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80. Нови белодробни и чернодробни огнища. Данни за БТЕ

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 12.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 28 %, Mo 8.1 %, Gran 63.9 %, HGB 106 g/l, RBC 4.38.10<sup>12</sup>/l, HCT 33.3 %, PLT 455.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.59 mmol/l, Креатинин 90 μmol/l, Билирубин-общ 15.4 μmol/l, ASAT 22.9 U/l, ALAT 17.7 U/l, СА 19-9 165.17 U/ml, CEA 288.92 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC 7.0.10<sup>9</sup>/l, Ly 22.8 %, Mo 8.6%, Gran 68.6 %, HGB 170 g/l, RBC 7.31.10<sup>12</sup>/l, HCT 57.4 %, PLT 184.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.8 mmol/l, Креатинин 79 μmol/l, Билирубин-общ 16.1 μmol/l, ASAT 23.0 U/l, ALAT 13.1 U/l

Терапия: Antiallersini 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1 amp, Oxaliplatin 170 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5%

Пациент: 41 I (Ly) 1.153 0.795  
Пол: М Години: 78 I (Th) 172 141

Окончателна диагноза: C20. Ca recti inoperabilis, cT4 Nx M0-recidiv, Stat. post laparotomia et resectio recti a modo Hartmann, Stat. post colostomiam, Stat. post PHT + targettherapiam, Progressio, Stat. post radiotherapiam paliativa, Stat. post PHT + Erbitux

Придружаващи заболявания и усложнения: ЗД-ЕП, АХ-110, СБС-125, Карцином на колон сигмоидеум-С18.9, Състояние след резекция на сигмата, Състояние след клапно протезиране на аортната клапа

Основна хистологична/цитологична диагноза: Фрагменти от тубуларен аденом с тежка дисплазия и преходи в карцинова ин ситу. Не може да се прецени степен на инвазия. В тумора е налице абсцедиране, RAS WT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 нова линия ПХТ+ ТТ. На 01. 06. 2017 проведена лапаротомия. Преценен като иноперабилен. Изведена колостома. В миналата с операция и резекция на колона поради карцином на колон трансверзум. Провел 12 курса по схема FOLFOX-4+Erbitux. До юни 2019 на поддържаща терапия с Erbitux когато е установена прогресия. Започнал терапия по схема FOLFOX-4+Avastin. На 16.10.2019 е извършено аортно клапно протезиране. Решение за нова линия ПХТ по схема FOLFOX-4+Erbitux.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 100/60, СЧ-70

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 100/60, СЧ-70.

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 13.1.10<sup>9</sup>/л, Ly 8.8 %, Mo 10.2 %, Gran 81 %, HGB 102 g/l, RBC 3.21.10<sup>12</sup>/л, HCT 30 %, PLT 172.10<sup>9</sup>/л, Глюкоза 8.52 mmol/l,

Креатинин 155 μmol/l, Билирубин-общ 12.9 μmol/l, ASAT 23.4 U/l, ALAT 8.5 U/l,

##### След проведената терапия

WBC 2.9.10<sup>9</sup>/л, Ly 27.4 %, Mo 18.6%, Gran 54 %, HGB 106 g/l, RBC 3.52.10<sup>12</sup>/л, HCT 31.5 %, PLT 141.10<sup>9</sup>/л, Глюкоза 9.73 mmol/l,

Креатинин 146 μmol/l, Билирубин-общ 12.1 μmol/l, ASAT 25.2 U/l, ALAT 19.3 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Atropin ½ amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, Irinotecan 342 mg, Bendafolin 760 mg d1, 5-FU 760 mg bolus d 1, 2280 mg (23 h) d 1-2, Erbitux 760 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	42		<u>I (Ly)</u>	1.892	1.664	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	55	<u>I (Th)</u>	251	234

Окончателна диагноза: C18.7. Ca colonis sygmoideum, pT3 pN2 M1, Stat. post operationem a modo Hartman, Meta hepatis, IV кл. ст. RAS-MT, Stat. post PHT+TT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Добре диференциран аденокарцином инфилтриращ цялата стенна серозата и проксимални зони с лимфангиовазална инвазия в множество р.в.

Данни от анамнезата: Хоспитализира се в ОМО за трети курс от втора ПХТ+ТТ. На 11.02.2019 е извършена лапаротомия поради механичен илеус от карцином на сигмата. Резекция на дебелото черво по Хартман. Изведена е сигмостома. Установени са чернодробни метастази и л.в. Насочен за ПХТ по схема FOLFOX4+Avastin/Capacitabine. Дтметена прогресия и взето решение за 2-ра линия FOLFIRI+Zaltrap

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 35.7 %, Мо 7.8 %, Gran 56.5 %, HGB 154 g/l, RBC  $4.64 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 46.4 %, PLT  $251 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.75 mmol/l, Креатинин 90  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 20.9 U/l, ALAT 23.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $5.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 32 %, Мо 7.8%, Gran 60.2 %, HGB 142 g/l, RBC  $4.23 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 41.6 %, PLT  $234 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.46 mmol/l, Креатинин 85  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 22.4 U/l, ALAT 20.7 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Atropin ½ amp, Zofran 8+8 mg, Irinotecan 340.2 mg, Ca Folate 756 mg, 5-FU 756 bolus, 2268 mg (23 h) d 1-2, Zaltrap 300 mg, NaCl 0.9 %

Пациент: 43 I (Ly) 1.331 1.443  
I (Th) 290 290

Пол: М Години: 61

Окончателна диагноза: C16. Ca ventriculi (cardia), Stat. post FGS et biopsiam, Obs. meta. gl. suprarenalis dex, Stat. post NAPHT

Придружаващи заболявания и усложнения: ЗД-ЕП, АХ-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Късче лигавица, детрит и дъно на язва с инфилтрация от мукоцелуларен карцином

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С3 НАПХТ. През 11.2019 проведена ФГС и КТ И е потвърден карцином на стомаха-гастроезофагеална връзка. Насочен за ПХТ по схема CapeOx.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 24.2 %, Мо 7.1 %,  
Gran 68.7 %, HGB 120 g/l, RBC  $4.11 \cdot 10^{12}/l$ ,

HCT 34.8 %, PLT  $290 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.46 mmol/l, PLT  $290 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.38 mmol/l,

Креатинин 98  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.4  $\mu\text{mol/l}$ , Креатинин 85  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.2  $\mu\text{mol/l}$ ,

ASAT 47.6 U/l, ALAT 54.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 32.8 %, Мо 8.1%, Gran 59.1 %, HGB 116 g/l, RBC  $3.79 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 33.2 %,

HCT 33.2 %, PLT  $290 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.38 mmol/l,

PLT  $290 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.38 mmol/l,

Креатинин 85  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11.2  $\mu\text{mol/l}$ ,

ASAT 27.4 U/l, ALAT 25.6 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp. i.m, Dexamethasone 8 mg, Zofran 8 mg, Oxaliplatin 260 mg,  
Sol. Glucosae, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	44		<u>I (Ly)</u>	2.284	1.911	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	72	<u>I (Th)</u>	300	173

Окончателна диагноза: C18.4. Ca colonis transversi, pT4 N1c M1, Stat. post hemicolectomia dex, Meta omenti, Stat. post РНТ

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-Пст-110 ЗД-ЕП, Състояние след ИМИ-169

Основна хистологична/цитологична диагноза: Оментум-микрофокуси с инфилтрация от умерено диференциран аденокарцином, 2. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 3.Тумор: умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в серозата, 4. РЛВ-в 1 от 7 се вижда метастаза от същия карцином.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за 9-ти курс ПХТ. На 08. 08. 2019 проведена лапаоскопия с дясна хемиколектомия. Анамнеза за дългогодишен ЗД-?ри тип, понесен ИХИ И АХ. Поради данни за периферна полиневропатия преценен за провеждане на 1-ва линия ПХТ без Оксалиплатин. Проведени до момента са 7 инфузии.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, периферна полиневропатия

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, периферна полиневропатия

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 33.1 %, Мо 9.3 %, Gran 57.6 %, HGB 110 g/l, RBC 4.17.10<sup>12</sup>/l, НСТ 34.1 %, PLT 300.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.84 mmol/l, Креатинин 94 μmol/l, Билирубин-общ 26.8 μmol/l, ASAT 13.9 U/l, ALAT 9.9 U/l,

##### След проведената терапия

WBC 10.5.10<sup>9</sup>/l, Ly 18.2 %, Мо 8.7 %, Gran 73.1 %, HGB 111 g/l, RBC 4.2.10<sup>12</sup>/l, НСТ 35.3 %, PLT 173.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.34 mmol/l, Креатинин 97 μmol/l, Билирубин-общ 29.1 μmol/l, ASAT 13.3 U/l, ALAT 9.6 U/l

Терапия: Th d 1-2: Zofran 2x1 amp, Dexamethasone 4+4 mg, Ca Folate 364mg, 5-FU 728 mg bolus 1092 mg (22 h), NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	45		<u>I (Ly)</u>	1.858	2.464	
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	80	<u>I (Th)</u>	222	234

Окончателна диагноза: C19. Ca recto-sigmoidalis, Meta hepatis, Stat. post resectio sygmae et hepatis seg. II et III, pT3 pN1 M1 G2, Stat. post PHT+target therapiam, Progressio, Stat. post PHT+Avastin

Придружаващи заболявания и усложнения: Stat. post appendectomiam, Артروزна болест

Основна хистологична/цитологична диагноза: ЛВ от хепатодуоденален лигамент-метактаза от умерено диференциран слузообразуващ дебелочревен аденокарцином, 2.2-ри чернодробен сегмент-метастаза от същия карцином, 4.1. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 4.2. тумор- умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином с инфилтрация в субсерозата, 4.3. РЛВ-12 с хроничен хиперпластичен лимфаденит, перинодални туморни депозити. RAS-WT.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С10 ХТ+ТТ. На 30.08.2018 е извършена тотална Срединна лапаротомия, открити 2 туморни формации във 2 и 3 сегмент на черния дроб, резекция на сигмоидното черво резекция и сигмо-ректална Т-Т анастомоза. СА 19-9 56.35, СЕА 12.45. Решена за лечение по схема FOLFOX4, добавен Cetuximab. RAS-WT. Поради хематологична и нехематологична токсичност дозите се редуцират с 25 Отчетена прогресия, започва 2-ра линия ПХТ по схема FOLFIRI+Avastin. Поради токсичност дозите се редуцират с 25 % след 2-ри курс.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 125/75, СЧ-82, хематологична и нехематологична токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 125/75, СЧ-82, хематологична и нехематологична токсичност

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.3.10<sup>9</sup>/l, Ly 29.5 %, Мо 10.1 %, Gran 60.4 %, HGB 113 g/l, RBC 3.88.10<sup>12</sup>/l, НСТ 35.4 %, PLT 222.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.63 mmol/l, Креатинин 76 µmol/l, Билирубин-общ 5.6 µmol/l, ASAT 37.5 U/l, ALAT 12.7 U/l

##### След проведената терапия

WBC 7.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 33.3 %, Мо 5.1%, Gran 61.6 %, HGB 105 g/l, RBC 3.71.10<sup>12</sup>/l, НСТ 33.3 %, PLT 234.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.7 mmol/l, Креатинин 72 µmol/l, Билирубин-общ 9.4 µmol/l, ASAT 25.4 U/l, ALAT 10.5 U/l

Терапия: Zofran 8+8 mg, Dexamethasone 8+4 mg, Atropin 1/2 amp, Irinotecan 190.30 mg, Ca Folate 423 mg, 5-FU 423 mg bolus, 1269 mg (22 h) d 1-2, Avastin 225 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	46		<u>I (Ly)</u>	2.035	1.406	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	68	<u>I (Th)</u>	296	245

Окончателна диагноза: C18.7. Ca colonis ascendens, T3 N0 M0, Stat. post operationem, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, ХОББ-Т44

Основна хистологична/цитологична диагноза: Оментум-без туморна инфилтрация, 2.1. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 2.2. Тумор: умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в мускулните слоеве на стената. Налице е участък на абсцедиране. 2.3 Регионални л.в. 15 с хроничен синусен лимфаденит. Диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на колон асценденс, G2, pT2, pN0 (0 от 15), pMx, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С10 АПХТ. На 27. 07. 2019 извършена дясна хемиколектомия с анастомози. СЕА 134.8. Преценена за АПХТ по схема De Grammont.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCD, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCD, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 32.3 %, Мо 12.6 %, Gran 55.1 %, HGB 122 g/l, RBC  $4.07 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 36.7 %, PLT  $296 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.84 mmol/l, Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 13.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 25.9 U/l, ALAT 16.5 U/l,

##### След проведената терапия

WBC  $5.6 \cdot 10^9/l$ , Ly 25.1 %, Мо 8.8 %, Gran 66.1 %, HGB 114 g/l, RBC  $3.86 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 34.5 %, PLT  $245 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 8.31 mmol/l, Креатинин 70  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 20.4  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 19.1 U/l, ALAT 13.7 U/l

Терапия: d 1-2: Bendafolin 336 mg, 5-FU 672 mg bolus, 1008 mg (22 h), Dexamethasone 4+4 mg, Zofran 8+8mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	47	<u>I (Ly)</u>	2.125	2.475
		<u>I (Th)</u>	271	329
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	49	

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sigmae, pT4 pN1b M0, Stat. post resectionem sigmae cum descend-recto anastomosis L-L, Stat. post APHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване с инфилтрация в серозата. Изследвани 12 л.в. мета в 3 л.в., перинодални туморни депозити.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С1 АПХТ. На 11.12.2019 извършена резекция на сигмата с Л-Л десцендо-ректоанастомоза. Преценена за започване на АПХТ по схема FOLFOX4.

Обективно състояние

Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-82

След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-82

Изследвания

Преди проведената терапия

WBC  $9.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 23.1 %, Мо 12.6 %, Gran 64.3 %, HGB 140 g/l, RBC  $4.36 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 40.8 %, PLT  $271 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.99 mmol/l, Креатинин 70  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 8.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 16.1 U/l, ALAT 12.6, U/l, СА 19-9 21.67, CEA 6.36,

След проведената терапия

WBC  $5.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 47.6 %, Мо 9.5%, Gran 42.9 %, HGB 126 g/l, RBC  $4.09 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 38.2%, PLT  $329 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.9 mmol/l, Креатинин 66  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 24.9 U/l, ALAT 35.1 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 142.8 mg, Ca Folate 336 mg d 1-2, 5-FU 672 mg bolus, 1008 mg (22 h) d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

<u>Пациент:</u>	48		<u>I (Ly)</u>	1.544	0.981	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	78	<u>I (Th)</u>	181	114

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT3 pN2a Mx, Stat. post laparotomia et resectio sigmae cum anastomosis

Придружаващи заболявания и усложнения: ЗД-ЕП, АХ-110, ИБС-125, миокарден инфаркт, проведена реваскуларизация, дислипидемия

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином на колон сигмоидеум, G2, pT3, pN2a (4 от 13), pMx, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С1 АПХТ. На 16.11.2019 извършена лапаротомия, резекция на сигмата, Л-Л анастомоза. Насочен за провеждане на АПХТ по схема FOLFOX4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, СССР-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2, СССР-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 5.2.10<sup>9</sup>/l, Ly 29.7 %, Мо 7.5 %, Gran 62.8 %, HGB 112 g/l, RBC 4.47.10<sup>12</sup>/l, HCT 33.7 %, PLT 181.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 9.43 mmol/l, Креатинин 84 µmol/l, Билирубин-общ 24.5 µmol/l, ASAT 19.4 U/l, ALAT 17.5 U/l

##### След проведената терапия

WBC 2.2(10.5).10<sup>9</sup>/l, Ly 44.6(10.9) %, Мо 13.3(9.2) Gran 42.1(79.9) %, HGB 110(113) g/l, RBC 4.49 (3.65).10<sup>12</sup>/l, HCT 34(33.7) %, PLT 114(316).10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 9.71 mmol/l, Креатинин 89 µmol/l, ALAT 24.4 U/l, ASAT 29.2 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 170 mg, Ca Folate 400 mg d 1-2, 5-FU 800 mg bolus, 1200 mg d 1-2, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

<u>Пациент:</u>	49		<u>I (Ly)</u>	0.996	0.964	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	66	<u>I (Th)</u>	226	262

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, Stat. post radiotherapia preoperativa et resectio recti anterior cum L-T sygmo-recto anastomosis, pT2 pNx (0 от 2) M0, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Аденопапилиферен карцином. Дебелочревен резектат-без видим тумор налице е уплътнен участък, Резекционни линии-без туморна инфилтрация, РЛВ-2 без туморна инфилтрация

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за трети курс АПХТ. На 26. 06. 2019 е установен карцином на ректума заемащ 50 % от циркумференцията необтурираща лумена. Проведена предоперативна лъчетерапия. ПХТ с Сареситабине преустановена поради проявена токсичност. На 15. 10. 2019 извършена предна резекция на ректумас латеро-терминална сигмо-ректо анастомоза. Започната терапия по схема Деграмон.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCD, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCD, АН 130/85, СЧ-80.

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 18.8 %, Мо 10.1 %, Gran 71.1 %, HGB 136 g/l, RBC  $4.07 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 40.2 %, PLT  $226 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.45 mmol/l, Креатинин 97  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 17.2 U/l, ALAT 8.8 U/l,

##### След проведената терапия

WBC  $6.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 12.7 %, Мо 5.8%, Gran 81.5 %, HGB 135 g/l, RBC  $4.13 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 40.1 %, PLT  $262 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.08 mmol/l, Креатинин 86  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 16.4 U/l, ALAT 8.8 U/l

Терапия: Th: d 1-2 Ca Folate 372 mg, 5-FU 744 mg bolus, 1116mg (22 h), Dexamethasone 4+4 mg, Zofran 8+8 mg, NaCl 0.9 %

Пациент: 50 I (Ly) 0.437 0.566  
I (Th) 341 309

Пол: М Години: 51

Окончателна диагноза: C15. Ca oesophagi, T4 Nx M0, Stat. post FGS et biopsiamp, Stat. post gastrostomiam, Stat. post radioherapiam, Stat. post PHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Невроговяващ плоскоклетъчен карцином на хранопровода

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 ПХТ. През 79.2019 установена туморна формация на хранопровода. На 13.09.2019 изведена гстростома. От 02.10 до 15.11 2019 провежда съчетана лъчева и химиотерапия с Cisplatin на хранопровод и регионални л.в. Преценен за започване на ПХТ по схема Cisplatin / 5-FU.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 110/70, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 8.4 %, Мо 7.9 %,  
Gran 83.7 %, HGB 116 g/l, RBC  $3.8 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 33.6 %, PLT  $341 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.54 mmol/l,  
Креатинин 82  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 16  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 18.8 U/l, ALAT 4.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $11.1(5.9) \cdot 10^9/l$ , Ly 5.1(10.3) %, Мо 3.7(5.1) %, Gran 91.2 (84.6) %, HGB 76 (88) g/l, RBC 2.54  
 $(2.89) \cdot 10^{12}/l$ , HCT 22.4 (25.4) %, PLT  $309 \cdot 10^9/l$ ,  
Глюкоза 4.92 mmol/l, Билирубин-общ 8.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
Креатинин 112  $\mu\text{mol/l}$ , ALAT 2.5 U/l, ASAT 12.2 U/l

Терапия: Cisliplatin 126 mg d 1, 5-FU 1680 mg d 1-4, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, Mannitol 500 ml, Furathril 1 amp, NaCl 0.9, Lonquex 6 mg

<u>Пациент:</u>	51		<u>I (Ly)</u>	1.138	1.058	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	61	<u>I (Th)</u>	471	374

Окончателна диагноза: C16. Ca ventriculi (гастро-езофагеална връзка), Stat. post biopsiam, Stat. post thoraco-frenotomiam sin et resectionem oesophagi et ventriculi, Gastro-oesophago plastica a modo Stapler, Dr. N2 cavi thoracis et N2cavi abdominis, Meta LN abd et pancreatic (ad observationem), Stat. post PHT, Progressio

Основна хистологична/цитологична диагноза: 1. ЛВ от лиг. пулмоналис-4 с антракоза, 2. ЛВ от трункус цьолиакус-2 с метастази от слабо диференцирен аденокарцином, 3. ЛВ от малка кривина-без туморни метастази, 4. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 5. Тумор-слабо диференциран аденокарцином със слузообразуване от дифузен тип с инфилтрация на цялата дебелина на стената, 5.2. Стомашна стена извън тумора-без туморна инфилтрация, 5.3. РЛВ-в 12 от 16 се виждат метастази от същия карцином.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за рестадиране на заболяването. 13.08.2019 резекция на хранопровода с пластика по Стаплер. Диагноза: Слабо диференцирен аденокарцином със слузообразуване от дифузен тип на гастроезофагеалната връзка. G3, pT3, pN2 (14 от 23), pMx, R0. Решен за ХТ по схема ЕОХ

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, везикуларно дишане отслабено в ляво около оперативния цикатрикс

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, везикуларно дишане отслабено в ляво около оперативния цикатрикс

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 15.8 %, Mo 13.6 %, Gran 70.6 %, HGB 104 g/l, RBC  $3.18 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31.2 %, PLT  $471 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.14 mmol/l, Креатинин 63  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.9  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 16.8 U/l, ALAT 8.2 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 24.6 %, Mo 17.4 %, Gran 58 %, HGB 101 g/l, RBC  $2.94 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 30.8 %, PLT  $374 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.14 mmol/l, Креатинин 69  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 18.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 19.1 U/l, ALAT 10.0 U/l, CEA 3.43 ng/ml

Терапия: ??

<u>Пациент:</u>	52		<u>I (Ly)</u>	1.251	2.394	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	64	<u>I (Th)</u>	226	315

Окончателна диагноза: C18.5. Ca flexura coli lienalis, Stat. post hemicolectomia sin, pT4 N0 M0 V0 L1 R0, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110, БТЕ-126

Основна хистологична/цитологична диагноза: Дебелочреввен резектат-туморна формация обтурираща лумена и инфилтрираща стената, жлъчен мехур-хроничен холецистит,  
 2.1.Резекционни линии-без туморна инфилтрация, в дисталната зона участък с дивертикулоза,  
 2.2.Тумор- умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в серозата. Налице са туморни емболи в лимфни съдове. 2.3.Регионални лимфни възли-4 без туморни метастази. Диагнода: умерено диференциран аденокарцином на флекс.коли лиеналис G2,pT4,pNx (4 от 4),pMx,L1,V0,R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за 9-ти курс АПХТ. На 05.08.2019 осъществена лява хемиколектомия по повод карцином на флексура лиеналис. Насочен за провеждане на АПХТ по схема De Gramont.

Обективно състояние

Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
 ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
 ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

Изследвания

Преди проведената терапия

WBC 7.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 16.9 %, Мо 5.2 %, Gran 77.9 %, HGB 133 g/l, RBC 4.19.10<sup>12</sup>/l, HCT 39.3 %, PLT 226.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.1 mmol/l, Креатинин 97 μmol/l, Билирубин-общ 7.9 μmol/l, ASAT 25.4 U/l, ALAT 21.4 U/l

След проведената терапия

WBC 6.9.10<sup>9</sup>/l, Ly 34.7 %, Мо 6.3, Gran 59 %, HGB 128 g/l, RBC 4.12.10<sup>12</sup>/l, HCT 38.8 %, PLT 315.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 4.95 mmol/l, Креатинин 90 μmol/l, Билирубин-общ 7.0 μmol/l, ALAT 18.7 U/l, ASAT 19.8 U/l

Терапия: Th: d 1-2 Zofran 2x8 mg, Dexamethasone 4+4 mg, Ca Folate 392 mg, 5-FU 784 mg bolus, 1176 mg (22 h), NaCl 0.9 %

Пациент: 53

I (Ly) 1. 2.

Пол:

Година:

Пациент: 54 I (Ly) 2.521 2.220

Пол: М Години: 77 I (Th) 275 232

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 N2 M1, RAS-WT, Meta hepatitis, Stat. post resectio recti, sygmo-recto anastomosis, biopsiam hepatitis. Stat. post PHT, Progressio, Meta pulmonis, Stat. post PTH, Progressio, Stat. post PHT+TT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Инвазивен умерено диференциран аденокарцином. Биопсия на черен дроб-аденокарцином, RAS WT

Данни от анамнезата: Хоспитализира се в ОМО за 2-ри курс от нова линия ПХТ. През 07.2016 извършена оперативна интервенция по повод установен карцином на ректума. Установени чернодробни метастази. Проведени 6 курса FOLFIRI+Zaltrap. След 2-ри курс Erbitux е прекратен поради непоносимост. С оглед прогресия провел 6 курса FOLFOX6+Avastin, заболяването било стационарирано и продължил с поддържаща терапия с Авастин+Капецитабин. На 29.05.2018 ПЕТ-СТ данни за белодробна и чернодробна дисеминация. Провел 8 курса по схема FOLFIRI+Zaltrap. На 07.12.2019 е установена прогресия. Започнал нова линия терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-80.

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 13.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 18.4 %, Мо 5.8 %, Gran 75.8 %, HGB 102 g/l, RBC 3.23.10<sup>12</sup>/l, HCT 30.1 %, PLT 275.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.06 mmol/l, Креатинин 107 µmol/l, Билирубин-общ 19 µmol/l, ASAT 102.8 U/l, ALAT 99.3 U/l

##### След проведената терапия

WBC 7.5.10<sup>9</sup>/l, Ly 29.6 %, Мо 8.7%, Gran 61.7 %, HGB 103 g/l, RBC 3.33.10<sup>12</sup>/l, HCT 31 %, PLT 232.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.02 mmol/l, Креатинин 119 µmol/l, Билирубин-общ 16.7 µmol/l, ASAT 83.8 U/l, ALAT 72.8 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Oxaliplatin 155.5 mg, Ca Folate 732 mg, 5-FU 732 mg bolus, 2196 mg (44 h) на помпа, NaCl 0.9 %, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1, Sol. Glucosae 5 %

Пациент: 55 I (Ly) 1.932 1.771  
Пол: Ж Години: 73 I (Th) 316 346

Окончателна диагноза: C15. Ca oesophagi, pT3 N0 (0 от 21) M0, Stat. post operationem, Stat. post chimiotherapiam

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-II, Глаукома

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на гастро-езофагеална връзка от интестинален тип по Lauren. ЛВ около лиг. пулмоналис-5 с антракоза, 2. Цьолиячни ЛВ-2 с липоматоза, 3.ЛВ по малката кривина-3 с хроничен хиперпластичен лимфаденит, 4. Ометум-съдов застой, микрохеморагии, 5. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 6.1.Тумор- умерено диференциран аденокарцином от интестинален тип с инфилтрация в подмускулната съединителна тъкан, участъци с хроничен полипоиден гастрит с интестинална метаплазия, прилежащ ЛВ-проничен хиперпластичен лимфаденит, 6.2.Стомашна лигавица извън тумора-хроничен активен гастрит (ХП+), 6.3. Паракардиални и паразезофагеални ЛВ-10 с хроничен хиперпластичен лимфаденит

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 ХТ. На 07.10.2019 извършена торакотомия с резекция на дисталната трета на хранопровода. Решена за активно диспансерно наблюдение. КТ данни от 14.12.19-метаболично активни ЛВ в медиастинум, десен хилус, лезия на ниво Th9. Решена за ПХТ по схема Cisplatin/5-FU.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-0,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 23 %, Мо 6.4 %, Gran 70.6 %, HGB 121 g/l, RBC  $4.43 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 37.5 %, PLT  $316 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.57 mmol/l, Билирубин-общ 6.7  $\mu\text{mol}/l$ , Креатинин 89  $\mu\text{mol}/l$ , ASAT 19.6 U/l, ALAT 13.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $8.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.6 %, Мо 6.7 %, Gran 71.7 %, HGB 111 g/l, RBC  $4.14 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 34.7 %, PLT  $346 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.55 mmol/l, Креатинин 92  $\mu\text{mol}/l$ , Билирубин-общ 8.0  $\mu\text{mol}/l$ , ALAT 9.9 U/l, ASAT 16.2 U/l

Терапия: Cisliplatin 112.5 mg, 5-FU 750 mg d1-4, Ziextenzo 6 mg s.c, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x1 amp, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	56	<u>I (Ly)</u>	1.282	1.550		
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	75	<u>I (Th)</u>	281	256

Окончателна диагноза: C18.2. Ca coli ascendens, Stat. post FCS, Stat. post hemicolectomiam dex laparoscopica cum ileotransverso anastomosis, Stat. post chimiotherapiam, pT3 pN0 (0 от 11) Mx

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ, ИБС, ППМ

Основна хистологична/цитологична диагноза: 1. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 2. Тумор-умерено диференциран аденокарцином със слузообразуване и инфилтрация в субсерозата. 3. Регионални л.в. 11 с хроничен хиперпластичен и десквамативен лимфаденит

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за симптоматично лечение поради емеzis, астения с давност 2-3 дни, болка в дясна коремна половина. На 22.10.2019 е извършена дясна хемиколектомия. Преценена за АПХТ по схема De Gramont

Обективно състояние

Преди проведената терапия

След проведената терапия

Увредено общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

Изследвания

Преди проведената терапия

След проведената терапия

WBC  $2.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 47.5 %, Мо 9.6 %,  
Gran 42.9 %, HGB 107 g/l, RBC  $3.54 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 32.4 %, PLT  $281 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.25 mmol/l,  
Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 33.7  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 39.2 U/l, ALAT 32.0 U/l

WBC  $5.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 30.4 %, Мо 6.1 %, Gran 63.5 %,  
HGB 112 g/l, RBC  $3.78 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 35.2 %,  
PLT  $256 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.69 mmol/l, Креатинин  
80  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 25.3  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 25.4 U/l, ALAT 27.8 U/l

Терапия: Dexamethasone 4+4 mg, Zofran 2x1 amp, Quamatel 2x1 fl, NO-SPA 2x1 amp, Buscolysin 2x1 amp, NaCl 0.9 %. Ca th: d 1-2 Ca Folate 322 mg, 5-FU 644 mg bolus, 966 mg (22 h), Dexamethasone 4+4 mg, Zofran 2x1 amp, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	57	<u>I (Ly)</u>	1.498	0.735
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	70	<u>I (Th)</u>
			459	271

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, Stat. post resectio recti anterior cum descendo-recto anastomosis L-L, pT2 pN1c Mx, RAS-WT, Stat. post APHT

Придружаващи заболявания и усложнения: ЕП.9, НИЗЗД, 125 ИБС-ритъмна форма

Основна хистологична/цитологична диагноза: Дебелочревен резектат-туморна формация разположена до близката резекционна линия. 1. Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 2. Тумор- умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в мускулатурата на стената, 3. Регионални л.в. 5 без метастази от описания карцином. Налице са перинодални туморни депозити. Диагноза: умерено диференциран аденокарцином на ректума, G2, pT2, pN1c, pMx, R0.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за симптоматично лечение след 9-ти курс АПХТ по схема De Gramont. На 10.06.2019 извършена предна резекция на ректума с L-L десцендо-ректо анастомоза. Поради високи стойности на серумния креатинин подлежи на адювантна химиотерапия по схема De Gramont. Консултация с нефролог: може да се провежда химиотерапия. Приема се с гадене, повръщане, астения, дехидратация.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

гадене, повръщане, астения, дехидратация

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 31.2.10<sup>9</sup>/l , Ly 4.8 % , Mo 3.7 % ,  
Gran 91.5 % , HGB 106 g/l , RBC 3.47.10<sup>12</sup>/l ,

HCT 31.9 % , PLT 459.10<sup>9</sup>/l , Глюкоза 12.13 mmol/l , PLT 271.10<sup>9</sup>/l , Глюкоза 4.52 mmol/l ,

Креатинин 285 µmol/l , Билирубин-общ 10.6 µmol/l , Креатинин 237 µmol/l , Билирубин-общ 10.6 µmol/l ,

ASAT 18.5 U/l , ALAT 13.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC 12.9.10<sup>9</sup>/l , Ly 5.7 % , Mo 5.1% , Gran 89.2 % ,  
HGB 94 g/l , RBC 3.07.10<sup>12</sup>/l , HCT 28.9 % ,

PLT 271.10<sup>9</sup>/l , Глюкоза 4.52 mmol/l ,

Креатинин 237 µmol/l , Билирубин-общ 10.6 µmol/l ,

ASAT 11.9 U/l , ALAT 9.3 U/l , CEA\_2.87 ng/ml

Терапия: Ceftriaxone 2x1 g, Dexamethasone 4 mg, Zofran 8+8 mg, Vit C 2x1 amp, Vit. B 2x2 amp, Furosemid 1 amp, NaCl 0.9 % 3x1л. Да се спре след С9 APHT поради песистиращ висок креатинин

Пациент: 58 I (Ly) 1.248 1.250

Пол: Ж Години: 63 I (Th) 375 380

Окончателна диагноза: C16. Ca ventriculi, Stat. post FGS et biopsiam, Pl. ex.sin, Stat. post VATS, Tu oesophagi, Meta ovarii, Met. peritonei, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: Mesothelioma pleurae-C45, Diabetes mellitus-EII.9, Stat. post insultus cerebri

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференцирен G2 интестинален тип аденокарцином по Лаурен на кардията. Parietalна плевра-дифузна инфилтрация на туморна тъкан, формираща тубулни структури от клетки с еозинофилна цитоплазма и единични вакуоли и везикуларно ядро с централна нуклеола, IXX-CK5 +, WT1 +, Calretinin +, CK20.

Имуноморфологични данни за малигнен мезотелиом на плеврата, епителоиден вариант

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С4 ХТ. През 09.2019 установена туморна формация на хранопровода, асцит, лезии в двата яйчника, хипертрафия на двете надбъбречни жлези, миоматозна матка. На 10.09.2019 КТ данни за тумор на хранопровода мезентериална лимфангиомегалия, хидроторакс в ляво, медиастинална лимфаденомегалия. Проведен курс по схема Cisplatin/Armisarte. На 08.11.2019 ФГС с биопсия-данни за бластомен процес на гастроезофагеалната връзка. Наблюдават се две синхронно протичащи неоплазии с по-авансирал бластомен процес в стомаха е решено лечението на продължи по схема Cisplatin/Caracitabine

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/70, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/70, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $5.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.9 %, Мо 7.2 %, Gran 70.9 %, HGB 110 g/l, RBC  $4.26 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 35.4 %, PLT  $375 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 14.63 mmol/l  
Креатинин 73  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 5.7  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 14.8 U/l, ALAT 8.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.7 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.6 %, Мо 9 %, Gran 64.4 %, HGB 111 g/l, RBC  $3.96 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 34.2 %, PLT  $380 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.9 mmol/l, Креатинин 60  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 5.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 31.3 U/l, ALAT 10.2 U/l

Терапия: Cisliplatin 91.8 mg, Dexamethasone 4+4 mg, Ondansetrone 2x8 mg, NaCl 0.9, Manitol 500 ml, Furanthril 1 amp S.O.S.

Пациент: 59 I (Ly) 2.528 2.673  
I (Th) 217 136

Пол: М Години: 70

Окончателна диагноза: C18.6. Ca colonis descendens, St. post FCS et biopsiam, Meta hepatis multiplex, Obs. Meta pulmonis

Придружаващи заболявания и усложнения: АХ-110, ЗД-ЕП

Основна хистологична/цитологична диагноза: Добре диференцирен G1 аденокарцином на дебелото черво, RAS-WT

Данни от анамнезата: Постъпва за първи път в ОМО. На 16. 12. 2019 установена туморна формация в областта на колон десценденс. Установени множество чернодробни метастази и мета в регионални л.в. КТ данни за субплеврални нодули суспектни за метастатични.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $14.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 17.8 %, Мо 5.1 %,  
Gran 77.1 %, HGB 158 g/l, RBC  $5.23 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 45.8 %, PLT  $217 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.7 mmol/l,  
Креатинин 79  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 36.3 U/l, ALAT 37.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $8.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 33 %, Мо 8.2 %, Gran 58.8 %,  
HGB 144 g/l, RBC  $4.74 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 41.9 %,   
PLT  $136 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 8.23 mmol/l,  
Креатинин 74  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 11  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 17.3 U/l, ALAT 29.4 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Dexamethasone 8+4 mg, Zofrane 8+8 mg, Oxaliplatin 160.65 mg,  
Ca Folate 378 mg d 1-2, 5-FU 756 mg bolus, 1134 mg d 1-2, NaCl 0.9 %

Пациент: 60 I (Ly) 1.597 1.287  
Пол: Ж Години: 75 I (Th) 127 101

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, pT3 pN0 M0, Stat. post resectionem sygmae et recti cum sygmo-recto anastomosis T-T, Progressio, Meta pulmonis bilateralis, Stat. post PHT+Avastin, Progressio, Meta gl. suprarenal. sin, Progressio, Meta osseum, Stat. post Denosumab th, Stat. post T+TT

Придружаващи заболявания и усложнения: 110 AX

Основна хистологична/цитологична диагноза: Дебелочревен аденокарцином G2 с инфилтрация на периколичната мастна тъкан, 2 бр. л.в. без метастази, pT3 pN0 M0, RAS-MT

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за 5-ти курс ПХТ+ТТ по схема FOLFIRI+Cyramza. На 26. 01. 2018 е извършена резекция на колон сигмоидеуми ректум с Т-Т сигмо-ректоанастомоза. От 11.2018 КТ данни за множествени белодробни метастази. RAS мутации в KRAS гена Ca12Dпо Преценена за първа иния ХТ+ТТ по схема. FOLFOX 4+Avastin. Поради хематологична и нехематолжгична токсичност дозите са намалени с 25 %. След C10 Oxaliplatin изключен от терапията поради изтръпване на крайниците. Проведени 12 ивфузии. Отчетено стабилно заболяване и поддържаща терапия Avastin/Сараситабине. От 10.2019 КТ данни за дисеминационни М-лезии в костите. Стартирано лечение с Хега и 2-ра линия ХТ+ТТ по схема FOLFIRI+Cyramza.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-1, CCC-PCD, АН 120/70, СЧ-80

##### След проведената терапия

Стабилно общо състояние, ECOG-2, CCC-PCD, АН 130/70, СЧ-80.

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.4.10<sup>9</sup>/l, Ly 36.3 %, Мо 9.7 %, Gran 54 %, HGB 133 g/l, RBC 4.11.10<sup>12</sup>/l, HCT 40.8 %, PLT 127.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.15 mmol/l, Креатинин 73 µmol/l, Билирубин-общ 11.1 µmol/l, ASAT 23.7 U/l, ALAT 9.4 U/l,

##### След проведената терапия

WBC 3.10<sup>9</sup>/l, Ly 42.9 %, Мо 9.5%, Gran 47.6 %, HGB 128 g/l, RBC 4.08.10<sup>12</sup>/l, HCT 39.5 %, PLT 101.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.47 mmol/l, Креатинин 60 µmol/l, Билирубин-общ 12.1 µmol/l, ASAT 21.4 U/l, ALAT 9.2 U/l, CEA 27.5 ng/ml

Терапия: Atropine ½ amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, Irinotecan 297 mg, Ca Folate 660 mg, 5-FU 660 mg bolus d 1, 1980 mg (23 h) d 1-2, Cyramza 504 mg, NaCl 0.9 %

Пациент: 61 I (Ly) 1.842 1.720  
I (Th) 133 180

Пол: Ж Години: 64

Окончателна диагноза: C18.4. Ca colonis transversi, pT3 pN1 M0, Stat. post hemicolectomiam dextram, Stat. post APHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином с инфилтрация в субсерозата, 19 бр ЛВ-мета в 1 бр

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С1 АПХТ. На 13. 12. 2019 е извършена десностранна хемиколектомия. Прведени предоперативни образни изследвания-без данни за дисеминация на болестта. Преценена за АПХТ по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 5.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 32.3 %, Мо 5.5 %, Gran 62.2 %,  
HGB 126 g/l, RBC 4.2.10<sup>12</sup>/l, НСТ 37.7 %, PLT 133.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.07 mmol/l,  
Креатинин 69 μmol/l, Билирубин-общ 6.3 μmol/l,  
ASAT 47.7 U/l, ALAT 16.9 U/l,

##### След проведената терапия

WBC 2.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 63.7 %, Мо 12.3 %, Gran 24 %,  
HGB 125 g/l, RBC 4.22.10<sup>12</sup>/l, НСТ 37 %, PLT 180.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.31 mmol/l, Креатинин  
74 μmol/l, Билирубин-общ 9.1 μmol/l,  
ASAT 44.8 U/l, ALAT 14.3 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp. i.m, Ondansetrone 2x1, Dexamethasone 8+4 mg, Oxaliplatin 145.3 mg,  
Ca Folate 2x342 mg, 5-FU 2x684 mg bolus, 2x1026 mg (22 h), NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae

Пациент: 62 I (Ly) 1.548 1.955

Пол: М Години: 72 I (Th) 245 208

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, T3 N2 M1, Stat. post laparotomia et resectio sigmae cum anastomosis, Meta hepatis, RAS-MT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, ХПМ-абсолютна аритмия

Основна хистологична/цитологична диагноза: Резекционни линии-без туморна инфилтрация, 2.1.Тумор- умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином с инфилтрация в периколичната мастна тъкан, 2.2. Регионални ЛВ-в 13 от 19 се виждат метастази от същия карцином както и перинодални туморни депозити. Диагноза: умерено диференциран слузообразуващ аденокарцином на колон сигмоидеум, G2, pT3, pN2b, (13 от 19), pM1 (по клинични данни), R0.

Данни от анамнезата: На 06.12.2019 е проведена лапароскопия и резекция на колон Сигмоидеум с анастомози. Интраоперативно данни за хепатални мета. Насочен за започване на първа линия ПХТ по схема FOLFOX4. От 2-ри курс ще се включи Бевацизумаб към схемата.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 90/60, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.5 %, Мо 5.2 %, Gran 73.3 %, HGB 101 g/l, RBC  $4.55 \cdot 10^{12}/l$ ,

HCT 32.3 %, PLT  $245 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 7.65 mmol/l, PLT  $208 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 10.73 mmol/l,

Креатинин 105  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 5.3  $\mu\text{mol/l}$ , Креатинин 112  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 12.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 31.1 U/l, ALAT 19.8 U/l

ALAT 13.5 U/l, ASAT 15.4 U/l

Терапия: Antiallersine 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Oxaliplatin 150.4 mg, Ca Folate 354 mg d 1-2, 5-FU 768 mg bolus, 1062 mg d 1-2, NaCl 0.9 %. От C2 ще се добави Avastin

<u>Пациент:</u>	63	<u>I (Ly)</u>	<b>2.278</b>	<b>2.219</b>
		<u>I (Th)</u>	<b>342</b>	<b>311</b>
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	75	

Окончателна диагноза: C20. Ca recti inoperabilis, T4 N2 M1, Stat. post laparotomia explorativa, Stat. post sygmotomiam, IV кл. ст.

Основна хистологична/цитологична диагноза: Инфилтративен умерено диференциран аденокарцином

Данни от анамнезата: На 25.11. 2019 се провежда експлоративна лапаромия завършила с биопсия и сигмостомия. Хистология: инфилтративен умерено диференциран аденокарцином  
Започва лечение по схема FOLFOX-4.

Обективно състояние

Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82

След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 120/80, СЧ-82.

Изследвания

Преди проведената терапия

WBC  $10.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 21.9 %, Мо 8.2 %, Gran 69.9 %, HGB 96 g/l, RBC  $3.71 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 30.1 %, PLT  $342 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.56 mmol/l, Креатинин 85  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 7.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 14.6 U/l, ALAT 4.1 U/l

След проведената терапия

WBC  $8.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 27.4 %, Мо 7.5 %, Gran 65.1 %, HGB 97 g/l, RBC  $3.76 \cdot 10^{12}/l$ , НСТ 30.2 %, PLT  $311 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.75 mmol/l, Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 4.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 13.5 U/l, ALAT 5.1 U/l, CEA 263.96 ng/ml

Терапия: Antiallersin 1 amp, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 8+8 mg, Aranesp 300  $\mu\text{g}$ , Oxaliplatin 130 mg, Ca Folate 306 mg d 1-2, 5-FU 612 mg bolus, 918 mg (22 h), NaCl 0.9 %

Пациент: 64 I (Ly) 1.221 1.193

Пол: М Години: 72 I (Th) 303 92

Окончателна диагноза: C18.3. Ca flexura coli hepatica, Stat. post hemicolectomia dex, Stat. post APHT, Progressio, Meta hepatitis, Stat. post PHT et target therapy, Stat. post operationem pro meta hepatitis, Stat. post PHT +TT

Придружаващи заболявания и усложнения: Хроничен гастрит

Основна хистологична/цитологична диагноза: Черен дроб-метастаза от умерено диференциран аденокарцином от интестинален тип с обширна некроза

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за провеждане на С2 ПХТ+Авастин. На 09.02.2018 осъществена десностранна хемиколектомия с илео-транверзо-анастомоза. Хистология: аденокарцином с улцерации и инфилтрация в субмукозата рТ3, рN1с, Мх. Проведени 10 курса Фолфокс4. На 27.07.19: метастатична лезия в черния дроб и метастатични мезентериални и ретроперитониални л.в. Проведени 5 курса ФОЛФИРИ+Авастин. На 03.12.19 резекция на черния дроб с холецистектомия и оментектомия. Хистология: черен дроб-метастаза от умерено диференциран аденокарцином от интестинален тип с обширна некроза, 2.Парааортални л.в. 2 с метастази от същия карцином, 3.Оментум-в норма, 4.Лимфен възел-меки тъкани с метастази от същия карцином, 5.Жлъчен мехур-микрохеморагии, 6.Паракавални л.в.2 с хроничен синусен лимфаденит. Непоносимост на FOLFIRI продължава по схема FOLFOX4+Avastin.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-2,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $3.9 \cdot 10^9/l$ , Ly 31.3 %, Мо 8.9 %,  
Gran 59.8 %, HGB 129 g/l, RBC  $4.06 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 37.2 %, PLT  $303 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 8.01 mmol/l,  
Креатинин 73  $\mu\text{mol}/l$ , Билирубин-общ 10.5  $\mu\text{mol}/l$ ,  
ASAT 22.2 U/l, ALAT 25.0 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $15.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 7.8 %, Мо 5.2 %, Gran 87 %,  
HGB 126 g/l, RBC  $4.09 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 38.1 %,  
PLT  $92 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.46 mmol/l,  
Креатинин 69  $\mu\text{mol}/l$ , Билирубин-общ 0.5  $\mu\text{mol}/l$ ,  
ALAT 9.4U/l, ASAT 31.9 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, Zofran 2x8 mg, Dexamethasone 8+4 mg, Oxaliplatin 145.3 mg, Ca Folate 342 mg d1-2, 5-FU 680 mg bolus d1-2, 1026 mg (22h) d1-2, Avastin 315 mg, Физ.р-р, Sol. Gluc.

Пациент: 65 I (Ly) 1.714 1.896  
I (Th) 559 775

Пол: М Години: 56

Окончателна диагноза: C15.1. Ca oesophagi, Stat. post biopsiam, Meta. LN supraclavicularis,  
Tx Nx M1

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран плоскоклетъчен  
карцином с вроговяване на хранопровода

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за C1 XT. От началото на 2019 ФГС-данни за  
Ту на хранопровода. КАТ данни за хемангиом е киста на черния дроб, аденом на надбъбречната  
жлеза. Увеличени ЛВ вляво шийно с хистология: хроничен синусенлимфаденит и липоматоза.  
На 09.01.20 КАТ данни за неопластичен процес на епиглотис, находка в C7 суспектна за  
малигнена. ФГС данни за Ca на хранопровода, хиатална хернияу хроничен панкреатит, ЕХО  
данни за чернодробни кисти. УНГ консулт-първичен малигнен процес на хипофаринкса. Решен за  
терапия по схема Cisplatin+5-FU.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 110/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 110/85, СЧ-80, LN supraclav. sin 2 cm

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 23.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 7.2 %, Мо 8.5 %, Gran 84.3 %, HGB 108 g/l, RBC 3.57.10<sup>12</sup>/l, HCT 32.4 %, PLT 559.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.37 mmol/l,  
Билирубин-общ 7.7µmol/l, Креатинин 59 µmol/l,  
ASAT 21.6 U/l, ALAT 9.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC 26.7. 10<sup>9</sup>/l, Ly 7.1 %, Мо 3.4 %, Gran 89.5 %, HGB 93 g/l, RBC 3.15. 10<sup>12</sup>/l , HCT 27.2 %, PLT 775.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.09 mmol/l.10<sup>12</sup>/l,  
Креатинин 70 µmol/l, Билирубин-общ 10.8 µmol/l,  
ALAT 5.4 U/l, ASAT 12.0 U/l

Терапия: Cisliplatin 121.5 mg, 5-FU 1215 mg d 1-4, Mannitol 500 ml, Dexamethasone 8+4 mg,  
Zofran 8+8 mg, NaCl 0.9 %, Furanthril 1 amp SOS

Пациент: 66 I (Ly) 1.782 1.264  
I (Th) 349 348

Пол: Ж Години: 63

Окончателна диагноза: C16.3. Ca ventriculi, pT3 pN1 M0, Stat. post gastrectomiam subtotalis

Придружаващи заболявания и усложнения: 111.9. Хипертонично сърце, K29.6. Гастрит, K76.0. Стеатоза на черен дроб

Основна хистологична/цитологична диагноза: Ниско диференцирен аденокарцином на стомаха прорастващ цялата дебелина на стомашната стена, достигащ серозата без да я пробива.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С2 ХТ с Цисплатина. На 12.12.19 извършена субтотална гастректомия с регионална лимфна дисекция. Хистологичен резултат: ниско диференцирен аденокарцином на стомаха интестинален тип, прорастващ цялата дебелина на стомашната стена, достигащ серозата без да я пробива. Изследвани 4 ЛВ-мета в 3 бр.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, СССР-РСД, АН 120/80, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, СССР-РСД, АН 120/80, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $7.1 \cdot 10^9/l$ , Ly 25.1 %, Мо 6.8 %, Gran 68.1 %, HGB 140 g/l, RBC  $4.45 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 40.9 %, PLT  $349 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.08 mmol/l, Креатинин 76  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 18.1 U/l, ALAT 19.7 U/l, СА19-9  $\leq 0.8$  U/ml, ASAT 14.1 U/l, ALAT 9.5 U/l  
CEA 2.3 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC  $4.0 \cdot 10^9/l$ , Ly 31.6 %, Мо 7.4 %, Gran 61 %, HGB 132 g/l, RBC  $4.11 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 37.8 %, PLT  $348 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.38 mmol/l, Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.1  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 14.1 U/l, ALAT 9.5 U/l

Терапия: Cisliplatin 82.2 mg, Dexamethasone 8+8 mg, Zondarone 2x1 amp, Mannitol 250 ml, NaCl 0.9 % 500 ml

Пациент: 67 I (Ly) 2.415 1.809  
I (Th) 353 307

Пол: Ж Години: 63

Окончателна диагноза: C16, Ca junctura oesophagogastrica, T3 N1 M0, Stat. post biopsiam, Meta l.n. abdominalis, Stat. post NAPHT

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено до ниско диференцирен аденокарцином на хранопровода

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С3 НАПХТ. На 29.10.19 извършена ВГС с биопсия-установен нео-процес на дисталния край на хранопровода. Хистологичен резултат: умерено до ниско диференцирен аденокарцином на дисталния край на хранопровода. КТ-данни за ТУ формация на дисталния край на хранопровода-сомашна кардия, множество увеличени регионални л.в. в областта на хепато-гастричен лигамент. Преценен за НАПХТ по схема DCF.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, СССР-РСД, АН 120/70, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, СССР-РСД, АН 120/70, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 17.5.10<sup>9</sup>/l, Ly 13.8 %, Мо 7.4 %, Gran 78.8 %, HGB 129 g/l, RBC 4.24.10<sup>12</sup>/l, HCT 38.5 %, PLT 353.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.73 mmol/l, Креатинин 87 µmol/l, Билирубин-общ 5.8 µmol/l, ASAT 16.3 U/l, ALAT 22.4 U/l

##### След проведената терапия

WBC 11.1.10<sup>9</sup>/l, Ly 16.3 %, Мо 8.6 %, Gran 75.1 %, HGB 127 g/l, RBC 4.12.10<sup>12</sup>/l, HCT 37.9 %, PLT 307.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.24 mmol/l, Креатинин 77 µmol/l, Билирубин-общ 6.9 µmol/l, ASAT 15.5 U/l, ALAT 15.8 U/l

Терапия: Docetaxel 135.75 mg d 1, Cisplatin 135.75 mg d 1, 5-FU 905 mg d 1-5, Dexamethasone 8+8 mg, Zofran 8+8 mg, Mannitol 500 ml, Furosemide 1 amp SOS, NaCl 0.9 %

Пациент: 68 I (Ly) 1.191 1.174  
I (Th) 201 198

Пол: М Години: 66

Окончателна диагноза: C16. Ca ventriculi, Stat. post gastrectomia totalis, Stat. post oesophago-jejunum anastomosis T-L cum mechanica, pT3 pN3 (16 от 17) pM0

Придружаващи заболявания и усложнения: Hypertonia arterialis-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: Слабо диференцирен аденокарцином на стомаха дифузен тип Lauren с инфилтрация в субсерозата, G3, pT3 pN3 (16 от 17) pMx, L1 V1 R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С6 ХТ. На 12.09.19 извършена тотална гастректомия с езофаго-йеюно анастомаза. Хистологично е доказан слабо диференцирен аденокарцином на стомаха от дифузен тип по Lauren с инфилтрация и в субсерозата. Преценен за терапия по схема XELOX.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $4.3 \cdot 10^9/l$ , Ly 27.7 %, Мо 8.6 %,  
Gran 63.7 %, HGB 122 g/l, RBC  $4.05 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 37.2 %, PLT  $201 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.92 mmol/l,  
Креатинин 71  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.2  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 100.2 U/l, ALAT 136.9 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $4.5 \cdot 10^9/l$ , Ly 26.1 %, Мо 7.5 %, Gran 66.4 %,  
HGB 128 g/l, RBC  $4.18 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 38.2 %,  
PLT  $198 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 4.94 mmol/l,  
Креатинин 78  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.1  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 49.9 U/l, ALAT 65.5 U/l, CEA 0.79 ng/ml

Терапия: Oxaliplatin 165 mg, Sol. Glucosae 5 % 500 ml, NaCl 0.9 %, Dexamethasone 8 mg,  
Zofran 8 mg, Antiallersine 1 amp, i.m.

<u>Пациент:</u>	69		<u>I (Ly)</u>	1.279	1.438	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	66	<u>I (Th)</u>	325	314

Окончателна диагноза: C16.9. Ca ventriculi, Stat. post laparotomia et resectio hepatis atypica, Meta hepatis, IV кл. ст. Stat. post РНТ

Придружаващи заболявания и усложнения: С-м на Бъд-Киари

Основна хистологична/цитологична диагноза: Фрагменти от стомашна лигавица с ниско диференцирен аденокарцином

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С3 ПХТ. Преди 2 месеца доказани чернодробни метастази и ретроперитонеална лимфаденопатия. На 19.11.19 установена ТУ-формация в областта на малката кривина на стомаха, метастази в черния дроб и ретроперитонеална лимфаденопатия. Осъществена резекция на черния дроб. Започва 1-ва линия терапия по схема Cisplatin/Caracitabine. КТ-данни за С-м на Бъд-Киари, на антикоагулантна терапия с Ксарелто 20 мг/дн. При постъпването е с оплаквания от перзистиращ болков синдром.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, перзистиращ болков синдром

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80, перзистиращ болков синдром

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $8.2 \cdot 10^9/l$ , Ly 15.6 %, Мо 7.9 %, Gran 76.5 %, HGB 138 g/l, RBC  $4.3 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 39.4 %, PLT  $325 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.86 mmol/l, Креатинин 131  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 10.6  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 24.1 U/l, ALAT 10.6 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $3.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 42.3 %, Мо 8.7 %, Gran 49 %, HGB 104 g/l, RBC  $3.17 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 29.9 %, PLT  $314 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.1 mmol/l, Креатинин 110  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.2  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 29.2 U/l, ALAT 14.5 U/l

Терапия: Cisplatin 95.4 mg, Mannitol 500 ml, Dexamethasone 8+8 mg, Zofran 2x8 mg, NaCl 0.9 %, Furanthril 1 amp, SOS Morphine hydrochlor. ½ amp, Auxillen 2x1, антикоагулантна ТН с Xarelto 20 mg

<u>Пациент:</u>	70	<u>I (Ly)</u>	0.819	---		
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	79	<u>I (Th)</u>	412	---

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae perforativa, pT4 pN2 pM1, Stat. post resectio sygmae, resectio hepatis atypica, Metastasectomia hepatis, Resectio intestinum tenuae, Suturae vesice urinariae, Meta hepatis, Stat. post PHT et TT, Progressio, Stat. post PHT, Meta lienalis, Progressio, Stat. post TT, Progerssio, Stat. post PHT, RAS-MT

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110

Основна хистологична/цитологична диагноза: 1.2.Резекционни линии в илеум:без туморна инфилтрация.Един участък с абсцедиране,1.3.Уплътнен участък-трансмурален гнойно-некротичен възпалителен процес, 2.2.Тумор- умерено диференциран аденокарцином, инфилтрация в серозата и към маточна тръба, участък с перинеурална инвазия,прележащи ЛВ-в 3 от 8 мета от същия Са 2.3. РЛВ-в 1 от 8 мета от същия Са,3.Черен дроб-мета от същия Са. Диагноза: умерено диференциран аденокарцином на сигма, G2 pT4 pN2 (4 от 16) pM1 R0, дифузен гноен перитонит.

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за С7 Capelri. На 16.11.17 осъществени резекция на сигма, атипична резекция на черен дроб, терминален илеум и сигмоидеум с анастомоза. Хепатални мета. Започва FOLFOX+Avastin. Поддържаща терапия Avastin/Capacitabine. Прогресия. FOLFIRI+Zaltrap. Термоаблация на чернодробна мета. Прогресия. Започва FOLFOX. Прогресия. От 05.19 терапия с Stivarga. Прогресия. Терапия с Capelri.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 105/65, СЧ-82

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1, CCC-PCД, АН 105/65, СЧ-82

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $6.4 \cdot 10^9/l$ , Ly 12.8 %, Мо 9.1 %, Gran 78.1 %, HGB 98 g/l, RBC  $2.98 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 31.3 %, PLT  $412 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 6.57 mmol/l, Креатинин 71  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 9.8  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 39.6 U/l, ALAT 22.1 U/l

##### След проведената терапия

WBC -  $10^9/l$ , Ly - %, Мо - % Gran - %, HGB - g/l, RBC -  $10^{12}/l$ , HCT - %, PLT -  $10^9/l$ , Глюкоза - mmol/l, Креатинин -  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ -  $\mu\text{mol/l}$ , ALAT - U/l, ASAT - U/l

Терапия: Irinotecan 270 mg, Atropin ½ amp, sc, Dexamethasone 4+4 mg, Ondansetron 8+8 mg, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	71		<u>I (Ly)</u>	1.202	1.148	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	64	<u>I (Th)</u>	251	172

Окончателна диагноза: C18.7. Ca sygmae, pT4 pN0 M0 L1 V1, Stat. post laparotomiam cum L-L descendo-recto anastomosis, Stat. post polychimiotherapiam

Придружаващи заболявания и усложнения: AX-110, хроничен пиелонефрит-N11.1

Основна хистологична/цитологична диагноза: Туморна формация-добре диференциран аденокарцином с отчетливи муцинозен характер, инфилтриращ през собствения мускулен слой субсерозната мастна тъкан и висцералния перитонеум, остър гноен възпалителен процес с абсцедиране в обема на тумора, туморни емболи в лимфни и кръвоносни съдове. РЛВ-в 15 хроничен хиперпластичен и десквамативен лимфденит. pT4, N0, Mx, L1 R0 G1

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи път. На 20.12.19 лапаротомия с резекция на Сигмата и L-L десцендо-ректо анастомоза. Изследвани 15 ЛВ са без метастази. Преценен за адювантна терапия по схема FOLFOX-4

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-0,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-0,  
ССС-РСД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC  $3.6 \cdot 10^9/l$ , Ly 33.4 %, Мо 8.2 %,  
Gran 58.4 %, HGB 121 g/l, RBC  $4.19 \cdot 10^{12}/l$ ,  
HCT 37.9 %, PLT  $251 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.09 mmol/l,  
Креатинин 81  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 20.2  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ASAT 18.2 U/l, ALAT 21.7 U/l

##### След проведената терапия

WBC  $3.8 \cdot 10^9/l$ , Ly 30.2 %, Мо 8.8 %, Gran 61 %,  
HGB 116 g/l, RBC  $3.98 \cdot 10^{12}/l$ , HCT 35.6 %,  
PLT  $172 \cdot 10^9/l$ , Глюкоза 5.83 mmol/l,  
Креатинин 82  $\mu\text{mol/l}$ , Билирубин-общ 14.6  $\mu\text{mol/l}$ ,  
ALAT 18.2 U/l, ASAT 22.8 U/l

Терапия: Oxaliplatin 169.1 mg, Antiallersini 1 amp i.m, Ca Folate 398 mg d 1-2, 5-FU 796 mg bolus d 1-2, 1194 mg (22 h) d 1-2, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Gluc. 5 %

<u>Пациент:</u>	72		<u>I (Ly)</u>	1.324	1.433	
<u>Пол:</u>	Ж	<u>Години:</u>	62	<u>I (Th)</u>	209	316

Окончателна диагноза: C25.8. Ca gl pancreatis, Infiltratio duodeni, Meta hepatis, T4 Nx M1  
IV кл. ст. Stat. post PHT, Progressio, Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: Еритродермия Q-80, Паранеопластичен процес

Основна хистологична/цитологична диагноза: Панкреас-инфилтрация от анапластичен карцином с намек за жлезобразуване, изразен цитологичен и ядрен атипизъм, причудливи полигонални и мултинуклеарни клетки, висок митотичен индекс, 2. 7-ми чернодробен сегмент-метастаза от същия карцином.

Данни от анамнезата: Хоспитализира се в ОМО за С7 ПХТ. На 17.04.19 е осъществена атипична резекция на 7-ми чернодробен сегмент, холедохо-дуодено анастомоза, гастро-ентеро анастомоза. Решена за ПХТ-GemOx, 6 курса, отчетена е прогресия. Решена 2-ра линия по схема FOLFIRI. По повод нехематологична токсичност дозите на цитостатиците са редуцирани с 25 %.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 90/60, СЧ-82, нехематологична  
токсичност

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 90/60, СЧ-82, нехематологична  
токсичност

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 7.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 17.2 %, Мо 10 %, Gran 72.8 %, HGB 124 g/l, RBC 3.91.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 37.9 %, PLT 209.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 7.78 mmol/l,  
Креатинин 60 μmol/l, Билирубин-общ 9.8 μmol/l,  
ASAT 80.1 U/l, ALAT 66.3 U/l

##### След проведената терапия

WBC 5.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 24.7 %, Мо 11.8 %, Gran 63.5 %, HGB 113 g/l, RBC 3.62.10<sup>12</sup>/l, HCT 34.5 %,  
PLT 316.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 6.19 mmol/l,  
Креатинин 59 μmol/l, Билирубин-общ 9.8 μmol/l,  
ASAT 37.1 U/l, ALAT 23.8 U/l

Терапия: Atropin ½ amp s.c, Dexamethasone 8+8 mg, Zofran 8+8 mg, Irinotecan 202.5 mg,  
Bendafolin 450 mg, 5-FU 450 mg bolus, 1350 mg (23 h) d 1-2, NaCl 0.9 %

<u>Пациент:</u>	73		<u>I (Ly)</u>	1.907	1.972	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	55	<u>I (Th)</u>	264	240

Окончателна диагноза: C18.0. Ca coeci, Stat. post hemicolectomia dex. laparoscopica cum ileo-transverso anastomosis, pT3 N1c M0, Stat. post polychimiotherapiam

Придружаващи заболявания и усложнения: Не съобщава

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран микропапиларен аденокарцином инфилтриращ собствен мускулен слой. ЛВ-12 с хроничен синусен лимфаденит, pT3, N1c, Mx, L1, V0, R0

Данни от анамнезата: Постъпва в ОМО за първи път за лечение. На 19. 12. 2019 е извършена лапароскопска дясна хемиколектомия с илео-трансверзо анастомоза. Решен за адювантна терапия по схема FOLFOX-4.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-0, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-0, CCC-PCД, АН 130/85, СЧ-80

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 6.6.10<sup>9</sup>/l, Ly 28.9 %, Мо 5.8 %, Gran 65.3 %, HGB 129 g/l, RBC 4.27.10<sup>12</sup>/l, HCT 39 %, PLT 264.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.8 mmol/l, Креатинин 91 μmol/l, Билирубин-общ 11.4 μmol/l, ASAT 20.5 U/l, ALAT 34.7 U/l, CEA 0.89 ng/ml

##### След проведената терапия

WBC 6.8.10<sup>9</sup>/l, Ly 29 %, Мо 7 %, Gran 64 %, HGB 129 g/l, RBC 4.3.10<sup>12</sup>/l, HCT 38.9 %, PLT 240.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.78 mmol/l, Креатинин 86 μmol/l, Билирубин-общ 6.1 μmol/l, ASAT 19.0 U/l, ALAT 26.6 U/l

Терапия: Antiallersin 1 amp, i.m, Oxaliplatin 164 mg, Ca Folate 772 mg, 5-FU 772 mg bolus, 2316 mg (44 h) на помпа, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, NaCl 0.9 %, Sol. Glucosae 5 %.

<u>Пациент:</u>	74		<u>I (Ly)</u>	1.452	1.116	
<u>Пол:</u>	М	<u>Години:</u>	69	<u>I (Th)</u>	181	239

Окончателна диагноза: C20. Ca recti, T3 N1 M0, Stat. post radiotherapia preoperativa, Extirpatio recti abdomino-perinealis a modo Myles. Stat. post APHT et radiotherapiam postoperativa, Progressio. Meta hepatis et L.N. Stat. post PHT +Avastin, Progressio. Stat. post PHT+TT, Progressio. Stat. post PHT

Придружаващи заболявания и усложнения: 110 AX, Клаустрофобия F40, Язва на дуоденума

Основна хистологична/цитологична диагноза: Умерено диференциран аденокарцином на ректума инфилтриращ цялата стена на червото и околната мастна тъкан, Л.В. 1-без метастази

Данни от анамнезата: Хоспитализира се в ОМО за С2 ПХТ. по схема FOLFIRI+Сугамза. На 28. 09. 2016 е извършена екстирпация на ректум по Майлс. Лечението продължава с 12 курса APHT De Grammont и ЛТ. От 01.2018 данни за прогресия на болестта. Провел 12 курса по схема FOLFOX4+Avastin. Поради прогресия на заболяването провежда 12 курса ХТ по схема FOLFIRI+ Zaltrap. През 09. 2019 данни за стабилна болест. От 01. 2010 КТ данни за прогресия на заболяването. Взето решение за нова линия ПХТ по схема CapeOx.

#### Обективно състояние

##### Преди проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80

##### След проведената терапия

Задоволително общо състояние, ECOG-1,  
ССС-РСД, АН 120/80, СЧ-80.

#### Изследвания

##### Преди проведената терапия

WBC 4.7.10<sup>9</sup>/l, Ly 30.9 %, Мо 9.8 %,  
Gran 59.3 %, HGB 140 g/l, RBC 4.61.10<sup>12</sup>/l,  
HCT 43.1 %, PLT 181.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.2 mmol/l,  
Креатинин 96 μmol/l, Билирубин-общ 6 μmol/l,  
ASAT 40.3 U/l, ALAT 25.8 U/l

##### След проведената терапия

WBC 3.6.10<sup>9</sup>/l, Ly 31 %, Мо 14.7%, Gran 54.3 %,  
HGB 126 g/l, RBC 3.89.10<sup>12</sup>/l, HCT 36.3 %,  
PLT 239.10<sup>9</sup>/l, Глюкоза 5.26 mmol/l,  
Креатинин 86 μmol/l, Билирубин-общ 11.2 μmol/l,  
ASAT 34.3 U/l, ALAT 17.4 U/l

Терапия: Oxaliplatin 260 mg, Dexamethasone 8+4 mg, Zofran 2x8 mg, Antiallersin 1 amp,  
Sol. Glucosae, NaCl 0.9 %