

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

**УПАТСТВО**  
**ЗА ИНТЕРВЕНЦИСКА ПРОЦЕДУРА ПРИ КРИОТЕРАПИЈА ВО ТРЕТМАН НА**  
**МЕТАСТАЗИ НА ЦРНИОТ ДРОБ**

**Член 1**

Со ова упатство се утврдува интервенциска процедура при Криотерапија во третман на метастази на црниот дроб.

**Член 2**

Начинот на изведување на интервенциска процедура при Криотерапија во третман на метастази на црниот дроб е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на интервенциска процедура при Криотерапија во третман на метастази на црниот дроб по правило согласно ова упатство.

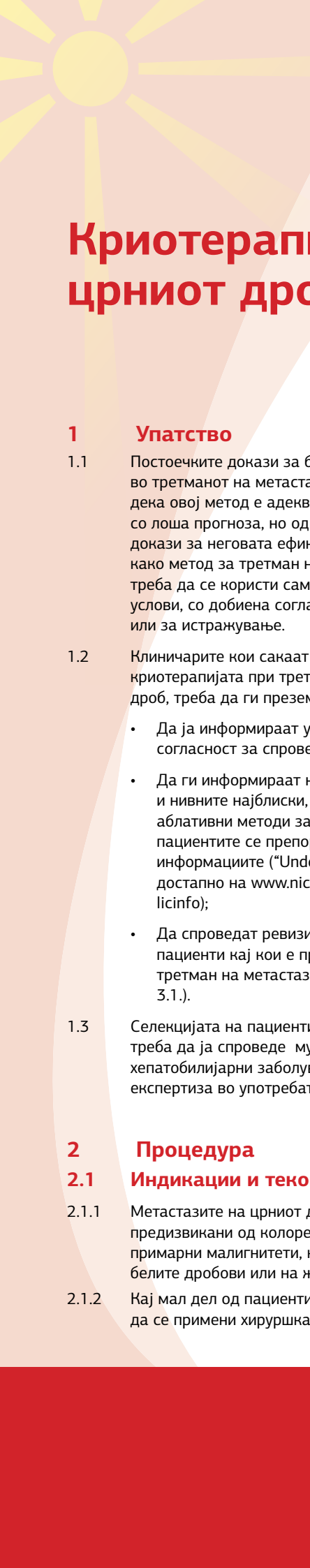
По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр.17-3508/1  
13 март 2015 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**



# Криотерапија во третман на метастази на црниот дроб

## 1 Упатство

- 1.1 Постоечките докази за безбедноста на криотерапијата во третманот на метастази на црниот дроб, укажуваат дека овој метод е адекватен за третирање на пациенти со лоша прогноза, но од друга страна нема адекватни докази за неговата ефикасност. Затоа, криотерапијата како метод за третман на метастази на црниот дроб, треба да се користи само во соодветни клинички услови, со добиена согласност од страна на управата, или за истражување.
- 1.2 Клиничарите кои сакаат да ја употребат криотерапијата при третман на метастази на црниот дроб, треба да ги преземат следните чекори:
- Да ја информираат управата и да добијат согласност за спроведување на методот;
  - Да ги информираат на писмено пациентите и нивните најблиски, дека постојат и други аблативни методи за третман. За информирање на пациентите се препорачува да се употребат NICE информациите (“Understanding NICE guidance”, достапно на [www.nice.org.uk/guidance/IPG369/publicinfo](http://www.nice.org.uk/guidance/IPG369/publicinfo));
  - Да спроведат ревизија за клиничкиот исход на сите пациенти кај кои е применета криотерапијата за третман на метастази на црниот дроб (види дел 3.1.).
- 1.3 Селекцијата на пациентите и методот за третман треба да ја спроведе мултидисциплинарен тим за хепатобилијарни заболувања, чии членови имаат експертиза во употребата на аблативните техники.

## 2 Процедура

### 2.1 Индикации и тековни третмани

- 2.1.1 Метастазите на црниот дроб вообичаено се предизвикани од колоректален карцином или други примарни малигнитети, како на пример карцином на белите дробови или на желудникот.
- 2.1.2 Кај мал дел од пациентите во куративни цели може да се примени хируршка ресекција на метастазите на

црниот дроб. Сепак, кај најголемиот дел од пациентите, третманот е палијативен, при што можните опции се: системска хемотерапија, надворешна радиотерапија, други техники за термална аблација и селективна внатрешна радиотерапија. Во индивидуални случаи можат да се користат повеќе методи за третман во исто време.

### 2.2 Преглед на процедурата

- 2.2.1 Термалните аблации, во кои спаѓа криотерапијата, можат да се користат како примарен третман на метастази на црниот дроб, кај пациенти кај кои не може да се примени хируршка постапка, или за третман на пост-ресекциони рецидиви. Криотерапијата може да се користи и како додатен третман при хепаталната ресекција. Исто така може да биде и составен дел на отворената оперативна ресекција (при што е неопходна општа анестезија и интраоперативен ултразвук), или перкутано (со општа или локална анестезија, ултразвук, компјутерска томографија или магнетна резонанца).
- 2.2.2 Сондите за криотерапија (еднократни или повеќекратни, во зависност од големината на туморот), овозможуваат дистрибуција на течност изладена на температури под 0°C, директно до туморот, во циклуси на наизменично замрзнување и затоплување, при што целта е уништување на клетките на туморот.
- 2.2.3 Употребата на криотерапијата се препорачува кај тумори со големина максимум до 4 cm, бидејќи кај поголемите тумори потребни се поголем број на сонди и постои поголема стапка на смртност.
- 2.2.4 При оваа постапка можат да се употребуваат различни уреди.

### 2.3 Ефикасност

- 2.3.1 При рандомизирано контролирано испитување на 123 пациенти третирани со криотерапија и хемотерапија или со хируршка ресекција и криотерапија, утврдено е преживување без знаци на болест кај 14% (9/63) од пациентите, и кај 5% (3/60) од пациентите соодветно, во тек на 10-годишен follow-up (значењето не е наведено).

2.3.2 При нерандомизирано контролирано испитување на 415 пациенти, третирани со хируршка ресекција и криотерапија (за преостанатите лезии), или третирани само со ресекција, утврдена е медијана на преживување во период од 29 до 34 месеци соодветно ( $p=0.0206$ ).

2.3.3 При серија студии на случај спроведени кај 326 пациенти, утврдена е севкупна медијана на преживување од 29 месеци после извршена криотерапија на хепатални метастази предизвикани од колоректален карцином, а притоа утврдена е и појава на рекурентен тумор кај 42% (136/326) од пациентите со медијана од 32 месеци. Кај 280 пациенти кај кои било извршено КТ испитување во тек на следењето, утврден е комплетен одговор на терапијата кај 15% (41/280), парцијален одговор кај 41% (115/280) од пациентите, стабилен тек на болеста кај 24% (68/280) и прогресивен тек на болеста кај 20% (56/280). (follow-up не е наведен).

2.3.4 Од страна на специјализирани советници од оваа област, наведено е дека клучните резултати во однос на нејзината ефикасност, се деструкција на туморската маса со мали маргини на дополнителна ткивна деструкција, како и преживување.

## 2.4 Безбедност

2.4.1 Нерандомизирана контролирана студија кај 223 пациенти, утврдено е дека нема сигнификантна разлика во периоперативната смртност помеѓу групата на пациенти третирани со криотерапија (2% [1/55]) и групата третирана со хируршка ресекција (5% [8/168]), ( $p = 0.30$ ). Сепак, севкупната периоперативна смртност била сигнификантно помала кај групата третирана со криотерапија (11% [6/55]), во споредба со пациентите третирани со ресекција (26% [44/168]), ( $p = 0.01$ ).

2.4.2 При серија студии на случај спроведени кај 326 пациенти, утврдена е смртност кај 2% (7/326) (периодот на follow-up и деталите за причината за смртта не се наведени, но 1 пациент умрел од т.н. крио-шок синдром, додека 1 од инсуфициенција на црниот дроб).

2.4.3 Една студија на случај опишува смрт на пациент поради откажување на црниот дроб, поврзано со портална венска тромбоза и интрахепатална MRSA сепса, во период од 2 месеци после спроведување на втора криотерапија преку отворен пристап.

2.4.4 Појава на инфекции, директно поврзани со криотерапијата, е пријавена кај 8% (12/158) од

пациентите вклучени во серија студии на случај (најчесто се јавиле во период од 3 недели после третманот). Појава на покачена телесна температура над  $38^{\circ}\text{C}$ , е пријавена кај 33% (108/326) од пациентите вклучени во серија студии на случај (временскиот период не е наведен).

2.4.5 Појава на хеморагија е пријавена кај 4% (2/55) од пациентите третирани со криотерапија и 1% (2/168) од пациентите третирани со хируршка ресекција, при едно нерандомизирано контролирано испитување кај 223 пациенти (временскиот период на настанок не е наведен.)

2.4.6 Од страна на специјализирани советници од оваа област, наведени се споредни ефекти од типот на оштетување на жолчните канали и структури надвор од црниот дроб. Исто така цитирани се појави на масивна хеморагија, ретки но фатални компликации предизвикани од т.н. крио-шок синдром, како и висока стапка на локална рекурентност, поради што криотерапијата веќе не била употребувана.

## 2.5 Останати коментари

2.5.1 Комисијата наведува можни разлики во безбедноста на оваа постапка, при нејзината интраоперативна употреба, во споредба со перкутаниот пристап при кој се користат потесни сонди. Доказите за перкутаниот пристап се лимитирани.

## 3 Дополнителни информации

3.1 Во овој водич е наведено дека клиничарите кои ќе ја употребуваат криотерапијата, задолжително мора да спроведуваат специјални подготовки за ревизија, кои се идентификувани од страна на NICE, при што постојат и утврдени алатки за ревизија достапни на [www.nice.org.uk/guidance/IPG369](http://www.nice.org.uk/guidance/IPG369).

3.2 За NICE насоки поврзани со оваа тема, види на [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

## Информации за пациенти

NICE обезбедува информации за пациентите во однос на оваа постапка ("Understanding NICE guidance"), каде е објаснета природата на постапката и насоките на NICE, при што се зема во предвид и согласноста на пациентите. Види на [www.nice.org.uk/guidance/IPG369/publicinfo](http://www.nice.org.uk/guidance/IPG369/publicinfo).