

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 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИЈОМ

Член 1

Со ова упатство се пропишува третман преку практикување на медицина заснована на докази при малигнен плеврален мезотелијом.

Член 2

Начинот на третман на малигнен плеврален мезотелијом е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на малигнен плеврален мезотелијом, 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 третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2873/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ (МПМ)

Упатството е ажурирано во декември 2012 година.

Инциденца

Дијагноза

Стејџинг и процена на ризикот

План на третман

Хемотераписки протоколи

Следење

Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Малигниот плеврален мезотелиом е ретка болест со инциденца околу 1.25/100 000 жители во Велика Британија и 1.1/100.000 во Германија, со тенденција за пораст, зголемувајќи се двојно во последните 20 години. Иако ретко заболување, тој е причинител за смрт кај една четвртина од починатите на милион жители во Западна Европа. Потекнува од мезотелијалните клетки кои ја обложуваат плеурата. Како главна причина во 70-80% за појава на ова заболување се обвинува професионалното излагање на азбест кој е вграден и во градежните материјали, користени за изградба на живеалишта. Обично МПМ се јавува од петтата до седмата декада од животот со застапеност на мажи спрема жени 3,6:1.

ДИЈАГНОЗА

- Болните од ова заболување обично се жалат на болки во градите и диспнеја со краток инспирим заради плеврална ефузија. Дијагнозата се визуелизира преку имиџинг техниките како унилатерална плеврална маса и плеврална ефузија, а важно е и добивањето на професионална анамнеза. Цитологија на плевралната течност и тенкоиглента аспирациона биопсија не се доволни за поставување на дијагнозата, затоа што не можат да ги разграничат другите болести на плеврата како метастатскиот аденокарцином и тие се разграничуваат со патохистолошки преглед и со имунохистохемија кои се златен стандард од материјалот, добиен со отворена плеврална биопсија со VATS.(**Video Assisted Thoracoscopy**)

СТЕЈЏИНГ И ПРОЦЕНА НА РИЗИКОТ

- За стејџинг на МПМ денес се користи системот TNM (tumor-nodus metastasis) од International Mesothelioma Interest Group (IMIG) (Табела 1). Овој систем ги содржи критериумите, како големината и проширеноста на туморот во лимфните јазли, што е важно за одредување на терапијата, а врз база на интраоперативниот наод и преглед на материјалот, добиен со медијастинископија или од VATS. Имено, кај локално напреднат тумор, треба да се направи разлика помеѓу T3 кој е потенцијално операбилен и T4 кој е иноперабилен.
- МПМ ретко дава дистантни метастази и најчесто се открива во локално напредната форма.
- Во употреба е и **прогностичкиот систем**, предложен од **European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC)** и од **Cancer and Leukaemia Group B (CALGB)**. Направен е со статистичка анализа на голема група болни кои биле вклучени во хемотераписки трајали. Тие ги вклучуваат прогностички значајните фактори, како работен капацитет, години, хистолошки тип, загуба на телесната тежина и белите крвни елементи. Високо ризична група е таа која содржи три или повеќе од овие фактори.

ТАБЕЛА 1-TNM КЛАСИФИКАЦИЈА КАЈ МРМ	TNM	Коментар
Ia	T1a N0 M0	Приматен тумор, ограничен на ипсилатерална париетална плеура
Ib	T1b N0 M0	Фокално зафаќање и на висцералната плеура
II	T2 N0 M0	Како кај Ia и Ib, но и со обемно зафаќање на дијафрагмата или висцералната плеура или белиот дроб
III	Кој било T N1/N2 M0	Локално напреднат тумор, потенцијално ресектибилен тумор, едностран, со зафатеност на бронхопулмонарни/хиларни лимфни јазли; супкаринални или ипсилатерални медијастинални лимфни јазли
IV	Кој било T, кој било N, M1	Локално напреднат технички иноперабилен тумор; зафатени контралатерални медијастинални, долж а. Mamaria intrna, ипси или контралатерални супраклавикуларни лимфни јазли; далечни метастази

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Хируршки

- Екстра-плеурална пнеумонектомија со ексцизија на дијафрагмата и на перикардот ен блок, во комбинација со неoadјувантна или адјувантна хемотерапија со или без радиотерапија е терапија на избор. Меѓутоа, бројот на болни кои се опарабилни е мал, со морталитет кој се движи од 6% до 30%. Терапијата треба да биде изведена од хирург експерт во таа област и од посебен онколошки тим со препорака да биде во склоп на клиничка студија. (ннд- IIIA)¹
- Плеуректомија и декортикација или плеуродеза се палијативни методи кои го ослободуваат болниот од плевралниот излив и од болката, со мал оперативен морталитет <2%.

Радиотерапија

- Употребата на конвенционалната радиотерапија е лимитирана поради неможноста да се избегне висока радијациона доза на подолу сместеното белодробие. Таа се користи во палијативни цели. Модерните радиотераписки техники, како IMRT или 3D конформалната RT, можат да распределат многу големи радијациони дози со куративна цел по изведената екстраплеурална пнеумонектомија (ЕПП). Обично се применува пост ЕПП ТД>45Gu на оперираниот хемиторакс со остварена многу мала доза на контралатералното белодробие (Ннд-IIIВ). Профилактичната радиотерапија ја редуцира инциденцата на локалните метастази.^{7,8} (Ннд- IIA)
- Палијативната радиотерапија се употребува за контрола на болката или за дезопструкција. (Ннд-IVC)

Хемотерапија

- Аналоги на платина, **doxorubicin** и некои **антиметаболити (methotrexate, etatrexate, pemetrexed, raltrexed)** имаат покажано скромно ефект, употребени како монотерапија. (III, B)
- Подобра контрола на симптомите на болеста може да се постигне со комбинација на gemcitabine со cisplatin. (ннд-D)
- Комбинацијата на **pemetrexed²(antifolat)** и **cisplatin** го подобрува преживувањето и квалитетот на живот во компарација со cisplatin, употребен како монотерапија (Ннд-IIA) и оваа хемотераписка шема се препорачува како стандарден третман.
- Комбинацијата пеметрексет/карбоплатин е аналогна цитостатика на претходната. (Ннд- IIIA)
- Достапните податоци укажуваат на слично водење и на екстаплеурален тип на малиген мезотелиом. (Ннд-D)

¹ Ннд – ниво на доказ

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

ЛЕК	ДОЗА
Pemetrexed*	500 mg/m ²
Cisplatin	75 mg/m ²
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден.	
* Pemetrexed се користи со суплементација на витамини и тоа: фолна киселина 350-1000 µг р.о., 1-2 недели пред првата доза и додека трае третманот, плус витамин В12 1000 µг i.m 1-2 недели пред третманот и потоа на 9 недели додека трае третманот.	

ЛЕК	ДОЗА
Gemcitabine	1250 mg/m ² /ден 1, 8 ден
Cisplatin	75 mg/m ²
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден.	

СЛЕДЕЊЕ

- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија, во зависност од симптоматологијата, или СТ скен. Процената на одговорот се прави по најмалку три хемотераписки курса во склад со RECIST критериумите.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia c, et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. Br J Cancer 2004; 90: 1022-1024.
2. Carbone M, Rdzanek MA. Patogenesis of malignant plural mesothelioma. Clin. Lung Cancer 5 (Supp 2)2004: 46-50.
3. Patz EF, Rusch VW, Heelan R. the proposed new international TNM staging system for malignant plural mesothelioma: application to imaginig. Am J Roentgenol 1996; 166: 323-327.
4. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with MPM: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. J Clin Onc 1998; 16: 145-152.
5. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factor predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by Cancer and Leukemia Group B. Chest 1998; 113: 723-731.
6. Waller DA. The role of surgery in diagnosis and treatmnet of MPM. Current Opinion in Oncology 2003; 15: 139-143.
7. Sennan S. Indications and limitations of radiotherapy in malignant plural mesothelioma. Current Opinion in Oncology 2003; 15: 144-147.
8. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of MPM:review of 5-year experience, with special reference to radiotherapy. Am J Clin Oncol 1990; 13: 4-9.
9. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in MPM: a review. J Clin Oncol 1996; 14: 1007-1017.
10. Nowak AK, Byrne MJ, Wiliamson R, et al. A multicenter phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J cancer 2002; 87: 491-496.
11. Vogelzang Nj, rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with MPM. J clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.
12. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, & Felip E: Malignant Pleural Mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Ann of Oncol(Suppl.5) v 126-128, 2010.

1. BC Cancer Agency www.bccancer.bc.ca
2. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Maj 2010. www.esmo.org
3. Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.
4. Предвидено е следно ажурирање до октомври 2016 година.