

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 ДИЈАГНОСТИКА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГЕН МЕЛАНОМ

Член 1

Со ова упатство се утврдува начинот на дијагностика, третман и следење на малиген меланом.

Член 2

Начинот на дијагностика, третман и следење на малиген меланом е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностика, третман и следење на малиген меланом, 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 дијагностиката, третманот и следењето, 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. 07-10068/1

17 октомври 2014 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Годоров

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГЕН МЕЛАНОМ

МЗД Упатства
2012

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиумите и проценка на ризикот
- Третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на малигни меланоми варира од 3-5/100 000 годишно во медитеранските земји до 12-17/100 000 годишно во нордиските земји. Морталитетот е 2.4/100 000 годишно.
- Зголеменото изложување на УВ-зраци е причина за зголемувањето на инциденцата последните неколку декади.

ДИЈАГНОЗА

- Суспектните лезии (најчесто потекнуваат од бенигни кутани невуси) се карактеризираат со: асиметрија, ирегуларни рабови, хетерогеност на бојата, дијаметар поголем од 6 мм, промена на бојата, големината и на елевацијата. Дерматоскопијата може да укаже на точна дијагноза (ннд I,В). Дијагнозата секогаш се базира на комплетна ексцизиона биопсија со 2 мм во здрава кожа околу лезијата со последователна хистопатолошка дијагноза (ХП).
- Податоците од ХП анализата треба да се во согласност со класификацијата на American Journal on Cancer Committee (AJCC) што вклучува - максимална дебелина во мм (Breslow), информација за митототичкиот индекс, стерилност на хируршките рабови и присуство на улцерација (II,А). Мутациони анализи за BRAF (ген, одговорен за синтеза на B-RAF протеин) и опционално за NRAS и c-Kit се потребни само во случај на метастатска болест.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Физикален преглед со особено внимание на присуство на други суспектни пигментни промени, туморски сателити, „попатни метастази" (in transit metastasis), статус на регионални лимфни јазли и системски метастази.
- Кај меланоми со низок ризик (pT1a) дополнителни иследувања не се потребни, кај другите се препорачуваат соодветни иследувања – рендгенографија или компјутеризирана томографија на белите дробови, ултрасонографски преглед на абдоменот и на регионалните лимфни јазли, лабораториски иследувања – LDH, S-100, со цел да се одреди стадиумот на болеста (III,С).
- Седмото издание на American Journal on Cancer Committee (AJCC) за одредување на стадиуми и систем на класификација кој вклучува и проценка на стадиумот на sentinel node е единствен интернационално прифатен систем на класификација.

Табела 1.

АЈСС TNM систем на класификација (7)		
IA	T1aN0M	Breslow < 1mm, U- (без улцерација), митози < 1/mm ²
IB	T1bN0M0	Breslow < 1mm, U+ (со улцерација), митози > 1/mm ²
IIA	T2aN0M0	Breslow 1.01-2mm, U-
	T2b/T3aN0M0	Breslow 1.01-2mm, U+ / Breslow 2.02-4mm, U-
IIБ	T3b/4aN0M	Breslow 2.01-4mm, U+ / Breslow >4mm, U-
IIС	T4bN0M0	Breslow > 4mm, U+
IIIA	Секое TaN1a/N2aM0	U-, 1 лимфен јазол микроскопски позитивен/ 2-3
IIВ	Секое Tb,N1a/N2aM0	U+, 1 лимфен јазол микроскопски позитивен/2-3
IIС	Секое TbN1b/N2bM0	U+, 1 лимфен јазол макроскопски позитивен / 2-3
	Секое TN3Mo	> 4 лимфни јазли макроскопски позитивни, сателит или ин транзит метастази
IV	Секое T, NM1a	Дистантни кожни, супкутани мс и белодробни мс со нормална LDH
	Секое T, N, M1b	Сите други висцерални метастази со нормална LDH
	Секое T, NM1c	Висцерални метастази со покачена LDH

ЛЕКУВАЊЕ НА ЛОКАЛИЗИРАНА (СТАДИУМ IA, B, IIA, B, C) И ЛОКОРЕГИОНАЛНА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ (СТАДИУМ IIIA, B, C)

- **Широка ексцизија** на примарниот тумор со маргини во нормална кожа од 0.5 за in situ меланом, 1 cm ако е дебелината на лезијата 1-2 mm и 2 cm за тумори со поголема дебелина (II, B). Модификации се потребни кај меланоми, локализирани на одредени анатомски регии - прсти, скалп и лице.
- **Рутинска елективна лимфаденектомија** или ирадијација на регионалните лимфни јазли не се препорачува (II, B).
- **Биопсија на „стражарски лимфен јазол“** (sentinel lymph node) со дебелина на туморот поголема од 1mm и/или улцерација е потребна за прецизно одредување на стадиумот. Треба да следи комплетна лимфаденектомија на регионалните лимфни јазли ако е позитивен за микрометастази (III, C).
- Во случај на изолирани метастази во регионалните лимфни јазли, хируршко отстранување (дисекција), со вклучување на целокупниот лимфен регион е индицирано (III, C). При опсежни нодални метастази, постоперативна радиотерапија може да ја подобри локалната туморска контрола.
- Нема стандардна **адјувантна терапија** за пациенти со висок ризик (Стадиум IIВ/С и Стадиум III).
 - Пациенти со ресектибилен стадиум III треба да се евалуираат за адјувантна терапија, било со високи дози interferon alfa 2b една година, или пегилиран peginterferon alfa 5 години (II, B). Соодветните анализи покажале дека пациенти со микроскопски метастази во лимфните јазли и /или улцерација на примарните лезии имаат најголема корист од адјувантна терапија со интерферон алфа.
 - Адјувантната хемотерапија и хормонската терапија не се покажале од корист. Адјувантната имунотерапија со други цитокини, вклучувајќи интерлеукин, туморската

вакцина, имунохемотерапијата и BRAF инхибиторите се дискутабилни и не треба да се користат надвор од контролирани клинички студии.

- Радиотерапија може да се примени во случај на несоодветни ресекциони рабови кога реекнција не е можна (III, B).
- Попатните метастази или иноперабилен примарен тумор на екстремитетите може да се третира со изолирана перфузија со melphalan и tumor necrosis factor alfa (III, C). Овој пристап на лекување треба се ограничи на искусни центри.
- Радиотерапија може да се користи ако претходниот третман не бил можен (V, C).

ЛЕКУВАЊЕ НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ (СТАДИУМ IV)

- Оптимален избор за прва и втора линија на терапија вклучува ipilimumab или анти- PD1 антителиа за сите пациенти и vemurafenib при позитивна BRAFV100 мутација (II, B). Пациенти, третирани со vemurafenib треба внимателно да бидат следени со особено внимание на кожата за други секундарни неоплазми. Ipilimumab е одобрен само како втора линија на терапија од ЕМА (European Medical Agency). (недостапни во земјата)
- Ако одобрената нова таргет терапија или клинички испитувања не се достапни цитотоксични лекови како dacarbazine (DTIC), temozolamide, taxani, платина деривати, цитокини (IFN интерферон), IL-2 (интерлеукин) или комбинација може да се примени (II, C). Dacarbazine е сè уште референтен лек. Кај агресивна метастатска болест полихемотерапија со paclitaxel, carboplatin или cisplatin, vindesine, dacarbazine дава парцијален одговор и стабилизација кај значителен број пациенти, но сепак нема влијание на вкупното преживување.
- Хируршки третман на висцерални метастази е соодветен за селектирани случаи со добар перформанс статус и со изолирана туморска манифестација (III, C).
- За симптоматски метастази на мозокот или за локализирани метастази на коските е предвидена палијативна радиотерапија, една фракција 8Гу или фракционирани режими 10x300цГу / 5x400цГу.

Пациенти со напреднат меланом изискуваат вклучување на специјалистички тим за палијативна нега.

СЛЕДЕЊЕ (на локализирана и локорегионална болест)

- Совет за избегнување на експозиција на сончева или артефицијална УВ светлина без заштита и регуларно самопрегледување на кожата и на периферните лимфни јазли.
- Пациентите мора да бидат свесни дека членовите на фамилијата имаат зголемен ризик за појава на меланом (III, B), но нема потреба од генетско тестирање.
- Нема консензус за фреквенцијата на следењето и потребните тестови. Бидејќи пациентите со примарен меланом Breslow < 1mm имаат мал ризик од релапс, рутински иследувања не се препорачуваат. Кај пациентите со висок ризик, односно кај оние со примарен тумор со поголема дебелина или метастатска болест, ултразвук на лимфни јазли, СТ (компјутеризирана томографија) или PET (позитрон емисиона томографија)/СТ може да се корисни за рано дијагностицирање на регионални или на системски релапси во интервал од 3-4 месеци првите две години и 6 месеци до 5 години.
- Зголемувањето на нивото на серумски S-100 има поголема специфичност за прогресија на болеста отколку LDH и затоа е најточен тест на крвта за следење на пациентите (IV, D).

РЕФЕРЕНЦИ

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. Br J Cancer 2007;96(11):1772-1777. [CrossRefMedlineWeb of Science](#)
2. Hollestein LM, van den Akker SA, Ijsten T, et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. Ann Oncol 2012; 23(2): 524-530. [Abstract/FREE Full Text](#)

3. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 257-263. [Abstract/FREE Full Text](#)
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206. [Abstract/FREE Full Text](#)
5. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24(5): 879-97. [CrossRefMedlineWeb of Science](#)
6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1307-1317. [CrossRefMedline](#)
7. Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012; 48(2): 218-225. [CrossRefMedlineWeb of Science](#)
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444-2458. [Abstract/FREE Full Text](#)
9. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207-215. [CrossRefMedlineWeb of Science](#)
10. Hon A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* 2012; 18(2): 203-207. [CrossRefMedlineWeb of Science](#)
11. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516. [CrossRefMedline](#)
12. Hamm S, Petrella T, et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(2): 145-156. [MedlineWeb of Science](#)

1. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Annals of oncology*(Supplement 7): vii86-vii91, 2012.**
2. **Нема промени во упатството до 2014 година**
3. **Упатството треба да се ажурира по 2 години**
4. **Предвидено следно ажурирање во 2016 г**

Упатството го ажурирал: И. Стојковски
Координатор: Проф. Др. К. Зафировска