

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ  
ПО ОНКОЛОГИЯ - ЕАД - СОФИЯ**

**Клиника по Онкодерматология**

**Д-р Ива Иванова Гаврилова**

**РЕДКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ КОЖНИ БОЛЕСТИ : АНАЛИЗ И ОЦЕНКА  
НА МОДЕЛИТЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ И КРИТЕРИИ ЗА  
ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР В БЪЛГАРИЯ**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор”

**Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”**

**Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)**

**Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)**

**Научен ръководител:**

**Доц. Лъчезар Цветков Джонгов, дм**

**София, 2018 г.**

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ  
ПО ОНКОЛОГИЯ - ЕАД – СОФИЯ**

**Клиника по Онкодерматология  
Д-р Ива Иванова Гаврилова**

**РЕДКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ КОЖНИ БОЛЕСТИ : АНАЛИЗ И ОЦЕНКА  
НА МОДЕЛИТЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ И КРИТЕРИИ ЗА  
ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР В БЪЛГАРИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор“

**Научен ръководител:**

Доц. Лъчезар Цветков Джонгов, дм

**Научни консултанти:**

Доц. Надя Емилиова Димитрова, дм

Доц. Красимир Станков Киров, дм

**Научно жури в състав:**

Проф. Мария Борисова Балабанова, дм - рецензент

Доц. Мирчо Иванов Вуков, дм - рецензент

Доц. Лъчезар Цветков Джонгов, дм - рецензент

Доц. Иглика Спасова Михайлова, дм - становище

Доц. Весела Иванова Тодорова, дм - становище

**София, 2018 г.**

Дисертационният труд е представен на 172 страници и съдържа 20 фигури, 23 таблици и 5 приложения. Литературната справка включва 138 заглавия, от които 6 на кирилица и 132 на латиница.

Проучванията по дисертационния труд са проведени в Клиниката по Онкодерматология в Университетска специализирана болница за активно лечение по Онкология - София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен научен колегиум на Клиниката по Онкодерматология към УСБАЛ по Онкология - София на 22.05.2017 година.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Научния съвет в УСБАЛ по Онкология – София на 13.03.2018 година.

Публичната защитата на дисертационния труд ще се състои на открито заседание пред научно жури на .....2018 г. от ..... часа в аудиторията на УСБАЛ по Онкология – София, ул. „Пловдивско поле” 6

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на УСБАЛ по Онкология - <http://www.sbaloncology.bg>.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Бих искала да отправя своята благодарност към научния си ръководител Доц. Л. Джонгов за проявеното търпение и доверие, професионализъм и подкрепа в това начинание.

Безкрайна благодарност на консултанта ми Доц. Н. Димитрова, която ми даде идеята за този труд и без чиято безрезервна и неуморна подкрепа и съдействие тази дисертация нямаше да е възможна.

Благодаря на Доц К. Киров за споделените познания както и за съпричастността на всички колеги от клиниките по Онкодерматология и Хирургия.

Благодаря на колегите от БНРР, без чието съдействие и усилия този труд нямаше да може да се реализира.

Благодарна съм на рецензентите си Проф. М. Балабанова, Доц. М. Вуков, Доц. И. Михайлова и Доц. В. Иванова, които отделиха от времето си, за да ми дадат безценни съвети и напътствия.

Искам също да благодаря на всички колеги и приятели и най-вече на родителите си Д-р Татяна Кирова и Проф. Иван Гаврилов, които неотлъчно и търпеливо извървяха този път с мен.

## СЪДЪРЖАНИЕ:

I.	ВЪВЕДЕНИЕ .....	6
II.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	7
III.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....	8
IV.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	12
V.	ИЗВОДИ .....	42
VI.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	44
VII.	ПРИНОСИ .....	44
VIII.	СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	45

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

- РЗБ** - редки злокачествени болести  
**РЗКБ** - редките злокачествени кожни болести  
**ММ** - малигнен меланом  
**КМ** - кожен (малигнен) меланом  
**ДС** - дерматоскопия  
**ИХХ** - имунохистохимия  
**РЛВ** - регионални лимфни възли  
**КТ** - компютърна томография  
**ЯМР** - ядрено-магнитен резонанс  
**ПЕТ-КТ (РЕТ-СК)** - позитронно-емисионна томография с компютър-томография  
**ШЕ** - широка ексцизия  
**БСЛВ** - биопсия на стражевия лимфен възел  
**СЛВ**-стражеви лимфен възел  
**РЛД** - радикална (цялостна) лимфна дисекция  
**ТТ**- таргетна терапия  
**ИТ**- имунотерапия  
**VCG** - Vacille Calmette-Guérin (ваксина)  
**НKK** - невроендокринен карцином на кожата  
**МКК** - Merkel клетъчен карцином  
**ККА** - карцином на кожни аднекси  
**СК** - сарком на Капоши  
**ЕЦ** - експертни центрове  
**МКБ-О** - международна класификация на болестите за онкология  
**ЛЗ** - лечебни заведения  
**БНРР** - Български национален раков регистър  
**НР** - Риск от смърт (hazart ratio)  
**ОПЛ** - общо практикуващ лекар

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Редките злокачествени болести (РЗБ) представляват около една четвърт (22%) от всички ново диагностицирани неоплазми в Европа и 21% от случаите в България. Значимостта на редките злокачествени болести в Европа е оценена за първи път в рамките на проектите RARECARE и RARECARENet. В хода на RARECARE е дефинирана РЗБ (тази със заболяемост < 6/100 000/годишно) и е съставена класификация от 198 нозологии, основана на Международната класификация на болестите по онкология. [Димитрова Н.Онкология 4/2015]По данни на проекта RARECARENet в България заболяемостта от РЗБ е по-ниска от средната за Европа - 85.4/100 000, но относителният дял на РЗБ от всички новодиагностицирани злокачествени заболявания е сходен – 21%. Петгодишната релативна преживяемост е по-ниска при редките, отколкото при честите злокачествени болести – както в Европа (48.4% и 69.1%, съответно), така и в България (44.3% и 60.0%, съответно).

Малкият брой случаи с РЗБ почти неизбежно довежда до недостатъчен опит сред специалистите. Затруднения в разпознаване на нозологиите, забавяне или погрешно поставяне и/или регистриране на диагнозата може да са само част от последствията. Липсата на експертни центрове и ясно очертан маршрут за достъп на пациента до тесен специалист допълнително затруднява своевременно започване на лечение в ранен стадий. От друга страна липсата на специфични ръководства и международно утвърдени стандарти за терапевтичен подход при повечето РЗБ създава неравнопоставеност в лечението на пациентите в различни държави. Всичко това определя РЗБ като общественоважен и сериозен проблем.

Концентриране на случаите с РЗБ в специализирани експертни центрове за лечение от мултидисциплинарни екипи е доказан успешен подход при тези заболявания.Тясната колаборация и изграждане на мрежи със съществуващите вече специализирани центрове в Европа би разширила възможностите тези пациенти да бъдат насочвани за по-прецизна диагностика, включвани в международни клинични проучвания и да получават достъп до съвременно лечение, дори когато такава все още не е преминало процедура по регистрация в страната.

Редките злокачествени кожни болести (РЗКБ) са една от групите, включени в класификацията на РЗБ. Особеното при тях е, че за разлика от диагнозите карцином на кожни придатъци, Каросі сарком и невроендокринен карцином на кожа, които имат заболяемост < 6/100 000/годишно както в България, така и в Европа, кожният меланом е със заболяемост > 6/100 000/годишно в Европа, но < 6/100 000/годишно в България. Затова и кожният меланом се включва в групата на РЗКБ у нас. Разпространението на РЗКБ в България не е подробно проучено, както и основните проблеми, с които пациентите и медицинските екипи се сблъскват при диагностиката, лечението и проследяването им.

Настоящото проучване цели да представи значимостта на редките злокачествени кожни болести в България и да акцентира върху особеностите в разпространението, диагностиката и лечението при отделните диагнози, изучаването на които може да спомогне за идентифициране на проблемни области в обслужването на пациентите. Това от своя страна може да предизвика по-задълбочено търсене на начини за подобряване качеството на медицинското обслужване при тях, което е част от приоритетите на общественото здравеопазване.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1. Цел**

Да се анализират и оценят моделите на терапевтично поведение при редки злокачествени кожни болести и да се предложат критерии за експертен център в България.

### **2. Задачи**

1. Да се анализира значимостта на редките злокачествени кожни болести в България и да се сравнят епидемиологичните показатели заболяемост и преживяемост със средните за Европа
2. Да се анализира и оцени значението на обема дейност на болниците за лечение на РКЗБ като фактор, влияещ върху преживяемостта на пациентите
  - 2.1. Да се опишат моделите на терапевтично поведение при пациентите с РКЗБ в България и да се идентифицират болниците, където е проведено лечението им
  - 2.2. Да се сравнят клинично-биологичните характеристики на пациентите с РКЗБ, провели лечение в болници с различен обем дейност
  - 2.3. Да се анализират факторите, влияещи върху преживяемостта на пациентите с РКЗБ в България, включително обем дейност на болниците, в които е проведено лечението им
3. Формулиране на критерии за качество на медицинското обслужване в експертен център за РКЗБ
  - 3.1. Избор на критерии и индикатори за оценка на качество на медицинското обслужване на пациенти с РКЗБ
  - 3.2. Пилотно тестване на избраните индикатори с извадка от пациенти
  - 3.3. Изработване на предложение за подход при справяне с идентифицираните предизвикателства.

### III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

#### 1. Материали

Диагнози, включени в проучването:

Категория	Диагноза	Топографски код от МКБ-О-3	Морфологичен код от МКБ-О-3
<b>1</b>	<b>МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ НА КОЖА</b>		
<b>2</b>	<b>Малигнен меланом на кожа</b>	C44, C63.2, C51, C60	8720-8780
	Повърхностно разпространяващ се меланом	C44, C63.2, C51, C60	8743
	Нодуларен меланом	C44, C63.2, C51, C60	8721
	Меланом тип lentigo maligna	C44, C63.2, C51, C60	8742
	Акрален лентигинозен малигнен меланом	C44, C63.2, C51, C60	8744
<b>1</b>	<b>КАРЦИНОМ НА КОЖНИ АДНЕКСИ</b>		
<b>2</b>	<b>Карцином на кожни аднекси</b>	C44, C63.2	8100-8110, 8200, 8211, 8390-8420, 8480-8481, 8542, 8940
	Нодуларен хидраденом, малигнен	C44, C63.2	8402
	Себацеев аденокарцином	C44, C63.2	8410
	Аденоиднокистичен карцином	C44, C63.2	8200
	Екстрамамарна болест на Paget	C44, C63.2	8542
	Апокринен аденокарцином	C44, C63.2	8401
	Муцинозен аденокарцином	C44, C63.2	8480-8481
	Пиломатриксен карцином	C44, C63.2	8110
	Екринен пором	C44, C63.2	8409
	Смесен малигнен тумор	C44, C63.2	8940
	Склерозиращ карцином на каналчетата на потните жлези	C44, C63.2	8407
	Малигнен екринен спираденом	C44, C63.2	8403
	Тубуларен аденокарцином	C44, C63.2	8211
	Екринен папиларен аденокарцином	C44, C63.2	8408
<b>1</b>	<b>САРКОМ НА KAPOSI</b>		
<b>2</b>	<b>Сарком на Kaposi</b>	any sites	9140
<b>1</b>	<b>НЕВРОЕНДОКРИННИ ТУМОРИ</b>		
<b>2</b>	<b>Невроендокринен карцином на кожа</b>	C44.0-C44.9, CC51.0-C51.9, C60.0,C60.9 C63.2	8013, 8041, 8002, 8240, 8246 and 8247 in all sites
	Merkel - клетъчен карцином	C44.0-C44.9, CC51.0-C51.9, C60.0,C60.9 C63.2	8013, 8041, 8240, 8246 and 8247 in all sites



Данни от Българския национален раков регистър за пациентите, диагностицирани с РЗКБ през периода 2005-2013 г., с кодове за топография и морфология, представени в таблицата, са използвани за анализа на епидемиологичните показатели (задача 1) и на обема дейност на лечебните заведения (задача 2).

Данни от пилотно проучване за тестване на критерии за експертен център за РЗКБ, обхващащо извадка от пациенти с кожен меланом и невроендокринен карцином на кожа, диагностицирани през периода 2014-2016 г.

## **2. Методи**

**2.1 Класификация на редки злокачествени тумори** – дефиниране на отделните клинични диагнози като комбинация от топографски и морфологичен код от МКБ-О-3 (RARECARENet);

**2.2 Методи за анализ на епидемиологични показатели**

2.2.1. Заболяемост – стандартизирана по световен стандарт (Segi) на 100 000 човекогодина.

Европейските региони са дефинирани по следния начин - Северна Европа: Финландия, Исландия, Норвегия

Обединено кралство и Ирландия: Англия, Северна Ирландия, Република Ирландия, Шотландия, Уелс

Централна Европа: Австрия, Белгия, Франция, Германия, Швейцария, Нидерландия

Източна Европа: България, Чехия, Естония, Латвия, Литва, Полша, Словакия

Южна Европа: Хърватия, Италия, Малта, Португалия, Словения, Испания

2.2.2. Преживяемост – наблюдавана (Life table) и относителна (Ederer II за очаквана преживяемост, Period, Cohort approach) преживяемост и мултифакторен анализ (Cox регресия).

Виталният статус е актуализиран към 30.09.2015 г.

Преживяемостта на пациентите е анализирана с метода Life table, използван е тест на Wilcoxon за оценка на статистически значими разлики.

За оценка на риска от смърт (Hazard ratio – HR) за пациентите с РЗКБ е използван регресионен модел на Cox – унивариантен и мултивариантен модел (Forward Conditional). Променливите, включени в модела са: вид ЛЗ според обема дейност (с голям или малък обем дейност), пол (мъже, жени), възрастови групи (15-24, 25-64, 65+), диагноза (карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа, кожен меланом), стадий (1, 2, 3, 4, неуточнен), проведено лечение (само системно, само лъчелечение, лъчелечение+системно лечение, само хирургично, хирургично+системно лечение, хирургично+лъчелечение, хирургично+лъчелечение+системно лечение).

### 2.3. Обем дейност на лечебните заведения (ЛЗ)

Използвани са данни от Българския национален раков регистър (БНРР) за диагностицираните през периода 2005- 2013 г. пациенти със злокачествени тумори на кожа (C43-C44, МКБ-10). От тях са избрани случаите с редки злокачествени кожни болести (РЗКБ) според класификацията на RARECARENet със следните диагнози – карцином на кожни придатъци, Каросі сарком, невроендокринен карцином на кожа и кожен меланом [Гаврилова И, Онкология 2017]. В БНРР регистрацията на видовете лечения и лечебните заведения (ЛЗ), където те са проведени, се осъществява за всички случаи със злокачествени болести. Информацията за проведени лечения е структурирана по видове: хирургично лечение, лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия, имунотерапия и друго лекарствено лечение (палиативно, болкоуспокояващо). От 2011 г. е въведено допълнително поле в базата данни на БНРР, в което се внася информация за таргетно лечение, което преди тази промяна е регистрирано в полето за химиотерапия [годишник на НРР]. Поради това информацията за таргетно лечение не може да се анализира отделно от химиотерапия за периода 2005-2011 г.

С цел да се анализира степента на централизация на леченията, се направи следното:

- Обединиха се химиотерапия, имунотерапия и друго лекарствено лечение в една група = системно лечение. По този начин се оформиха три основни вида лечение - хирургично, лъчелечение и системно лечение.
- За всяко от основните видове лечения при отделните диагнози се определи:
  - общия брой пациенти, провели лечение през периода 2005 – 2013 г.(9 години);
  - средногодишния брой пациенти (общия брой пациенти, разделен на 9);
  - броя и относителния дял на пациентите, лекувани в трите болници с най-голям обем дейност;
  - код на тези три болници – използва се кода от БНРР, който позволява анализ на данните, без да се разкрива името на болниците;
  - общ брой на болниците, в които е регистрирано проведено лечение от съответния вид и диагноза.
- Като лечебно заведение за системно лечение се приема:
  - това, в което е проведена химиотерапия (когато е проведена химиотерапия и/или имунотерапия и/или друго лекарствено лечение);
  - това, в което е проведена имунотерапия (когато лечението е имунотерапия и/или друго лекарствено лечение);
  - това, в което е проведено друго лекарствено лечение, без химиотерапия или имунотерапия.
- Като лечебно заведение за **основно лечение** се приема:
  - Това, в което е проведено хирургично лечение (когато е проведено хирургично лечение и/или лъчелечение и/или системно лечение) – за четирите диагнози;
  - Това, в което е проведено лъчелечение (когато е проведено лъчелечение и/или системно лечение) – за карцином на кожни придатъци и невроендокринен карцином на кожа;

- Това, в което е проведено системно лечение (когато е проведено системно лечение и/или лъчелечение) – за Kaposi сарком и кожен меланом

Въз основа на резултатите, получени в изпълнение на задача 2.1, като ЛЗ с голям обем дейност са определени тези с кодове: 31 (за всички диагнози), 17 (за всички диагнози, без Kaposi сарком), 250 (за карцином на кожни придатъци и невроендокринен карцином на кожа), 265 (за Kaposi сарком и кожен меланом) и 245 (за Kaposi сарком). Всички останали ЛЗ са групирани в една група - ЛЗ с малък обем дейност. Пациентите (N=266), за които няма информация за проведено лечение, са изключени от анализа, както и тези на възраст 0-14 (поради малкия брой случаи в тази възрастова група - N=8).

При анализа на данните за лечебните заведения са използвани само кодовете им според номенклатурата на БНРР. Имена на ЛЗ не се споменават, за да се осигури обективна интерпретация на резултатите.

Хи-квадрат тест е използван за оценка на статистически значимите различия между видовете ЛЗ – тези с голям и малък обем дейност, според отделните характеристики на пациентите – пол, възраст, диагноза, стадий, проведено лечение.

#### **2.4. Критерии за експертен център за РЗКБ**

За изготвяне на списък с критерии и индикатори за експертен център за РЗКБ се приложиха следните стъпки:

- Идентифициране на критерии и индикатори за РЗКБ от публикувани източници
- Обсъждане и избор на критерии и индикатори за РЗКБ от експерти
- Пилотно тестване на избраните индикатори с извадка от пациенти
- Обсъждане на резултатите от проучването и изготвяне на окончателен списък от индикатори.

За пилотното тестване на избраните индикатори се изготви протокол за събиране на данни с описание на критерии за включване и характеристики на отделните променливи

В пилотното тестване на индикаторите се включиха следните случаи:

- Диагностицирани през 2014-2016 г.
- Диагнози: кожен меланом (C43) и невроендокринен карцином (C44)  
тези диагнози са избрани поради това, че преживяемостта на пациентите с кожен меланом и заболяемостта от невроендокринен карцином на кожа са сравнително ниски в България и по-задълбоченото изучаване на характеристиките на пациентите може да изясни някои от причините за това биологията на туморите, диагностика, моделите на терапевтично поведение и проследяване са сходни и съпоставими за анализ
- Всички стадии, провели хирургично лечение в цялата страна

От базата данни на БНРР се направи случайна извадка от 100 пациенти, за които се извлече необходимата информация от епикризи и патологоанатомични доклади.

#### **2.5. Описателна статистика – честотни разпределения, графични методи.**

## IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Резултати към задача №1

- Фактическата **заболяемост от карцином на кожни придатъци и сарком на Kaposi** в България е **сходна** с тази в избрани държави от Източна и Южна Европа.
- Заболяемостта от **невроендокринен карцином на кожа** е значително **по-ниска** в България, Хърватия и Чехия, отколкото в Словакия и Словения
- Заболяемостта от **кожен меланом в България** е **3-5 пъти по-ниска**, отколкото в другите държави от региона(табл.1.1)

Табл.1.1 Фактическа заболяемост на 100 000 (средногодишна за периода 2000-2007 г. с 95% доверителен интервал) и прогнозен брой нови случаи за 2013 с редки злокачествени кожни болести в България и избрани държави от Източна и Южна Европа, общо мъже и жени, RARECARENet								
Държава	Карцином на кожни придатъци		Kaposi сарком		Невроендокринен карцином на кожа		Кожен меланом (Globocan 2012)	
	Фактическа заболяемост	Прогнозен годишен брой нови случаи	Фактическа заболяемост	Прогнозен годишен брой нови случаи	Фактическа заболяемост	Прогнозен годишен брой нови случаи	Фактическа заболяемост	Прогнозен годишен брой нови случаи
България	0.265 (0.226-0.308)	25	0.099 (0.076-0.127)	20	0.010 (0.004-0.021)	16	5.9	439
Хърватия	0.000 (0.000-0.010)	14	0.133 (0.097-0.176)	11	0.003 (0.000-0.016)	9	15.4	674
Чехия	0.006 (0.002-0.014)	33	0.092 (0.072-0.115)	27	0.006 (0.002-0.014)	21	20.8	2194
Словакия	0.263 (0.214-0.320)	14	0.050 (0.030-0.079)	13	0.125 (0.092-0.166)	9	14.7	806
Словения	0.413 (0.319-0.525)	7	0.056 (0.026-0.107)	6	0.200 (0.137-0.283)	4	26.1	533

- Преживяемостта на пациентите с **карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком и невроендокринен карцином на кожа** е **сходна** с държавите от региона
- **Кожният меланом** е със значително по-лоша прогноза в България – **преживяемостта е с повече от 20 пункта по-ниска**, отколкото в други съседни държави.(табл.1.2)

Табл.1.2 Пет-годишна относителна преживяемост (%), с 95% доверителен интервал, на пациенти с редки злокачествени кожни болести, диагностицирани през периода 2000-2007 г. в избрани държави от Източна и Южна Европа, общо мъже и жени								
Държава	Карцином на кожни придатъци		Kaposi сарком		Невроендокринен карцином на кожа		Кожен меланом (EUROCARE-5)	
	5-годишна относителна преживяемост	Брой пациенти в извадката	5-годишна относителна преживяемост	Брой пациенти в извадката	5-годишна относителна преживяемост	Брой пациенти в извадката	5-годишна относителна преживяемост	Брой пациенти в извадката
България	99 (89-100)	166	75 (58-98)	61	60 (27-100)	6	49.6 (47.1-52.2)	2720
Хърватия	Не може да се изчисли	0	92 (74-100)	47	Не може да се изчисли	1	70.6 (68.6-72.7)	3812
Чехия	Не може да се изчисли	5	74 (55-98)	70	Не може да се изчисли	5	83.4 (82.4-84.3)	13003
Словакия	88 (76-100)	97	96 (74-100)	18	68 (50-92)	47	74.7 (72.6-76.7)	3653
Словения	89 (75-100)	66	89 (57-100)	9	44 (25-78)	32	80.4 (76.2-82.6)	2628

## 2. Резултати към задача №2

### 2.1 Модели на терапевтично поведение при пациентите с РЗКБ в България и идентифицирани болници, където е проведено лечението им

- При **карцином на кожни придатъци** най-често е провеждано само хирургично лечение (при 57.9% от пациентите), хирургично лечение в комбинация с лъчелечение (14%) и само лъчелечение (13%).

- При **Kaposi сарком** най-често е прилагано само системно лечение (31.8%), хирургично лечение в комбинация със системно лечение (19.3%) и само хирургично лечение (18.2%)

- При **невроендокринен карцином на кожа** най-често е прилагано хирургично лечение – самостоятелно (43.2%) или в комбинация с лъчелечение (27.3%),

- При **кожен меланом** – 53.7% от пациентите с тази диагноза са провели хирургично лечение в комбинация със системно лечение и 33.3% са провели само хирургично лечение.

Моделите на терапевтично поведение са представени на табл.2.1.1 като идентифицираните ЛЗ са представени с номенклатурните кодове на БНРР с цел запазване тяхната анонимност и безпристрастно проучване.

- Идентифицираха се **пет ЛЗ**, в които най-често е провеждано лечението на пациенти с РЗКБ: като ЛЗ с голям обем дейност са определени тези с кодове **31** (за всички диагнози), **17** (за всички диагнози, без Kaposi сарком), **250** (за карцином на кожни придатъци и невроендокринен карцином на кожа), **265** (за Kaposi сарком и кожен меланом) и **245** (за Kaposi сарком). Всички останали ЛЗ са групирани в една група - ЛЗ с малък обем дейност.

**Табл. 2.1.1. Видове лечение на пациентите с редки злокачествени кожни болести за периода 2005 – 2013 г., брой и относителен дял на пациентите, лекувани в болниците с най-голям обем дейност и общ брой болници, в които е провеждано лечението**

Диагноза	Вид лечение	Брой пациенти, провели лечение през периода 2005- 2013 г.	Средно-годишен брой пациенти, провели лечение	Брой пациенти, лекувани в <b>трите болници</b> с най-голям обем дейност през периода 2005-2013 г.	Относителен дял (%) на лекуваните в трите болници с най-голям обем дейност	Код** на трите болници с най-голям обем дейност	Общ брой болници, в които е провеждано лечението
Карцином на кожни придатъци	хирургично	223	25	92	41.3	31, 17, 250	47
	лъчелечение	82	9	54	65.9	250, 286, 252	12
	системно лечение	23	3	10	43.5	259, 266*	12
	<b>основно лечение</b>	<b>271</b>	<b>30</b>	<b>129</b>	<b>47.6</b>	<b>250, 31, 17</b>	<b>48</b>
Kaposi сарком	хирургично	38	4	15	39.5	265, 17, 252	19
	лъчелечение	13	1	8	61.5	265, 246*	7
	системно лечение	56	6	29	51.8	265, 245, 31	18
	<b>основно лечение</b>	<b>74</b>	<b>8</b>	<b>29</b>	<b>39.2</b>	<b>265, 245, 31</b>	<b>24</b>
Невроендокринен карцином на кожа	хирургично	35	4	14	40.0	17, 31*	19
	лъчелечение	18	2	11	61.1	17, 250, 286	9
	системно лечение	5	1	Неприложимо	Неприложимо	Неприложимо	5
	<b>основно лечение</b>	<b>40</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>50.0</b>	<b>31, 17, 250</b>	<b>19</b>
Кожен меланом	хирургично	3558	395	1659	46.6	31, 265, 17	107
	лъчелечение	184	20	137	74.5	31, 265, 286	15
	системно лечение	2346	261	1101	46.9	31, 265, 259	36
	<b>основно лечение</b>	<b>3682</b>	<b>409</b>	<b>1706</b>	<b>46.3</b>	<b>31, 265, 17</b>	<b>108</b>

\* Само две болници с най-голям обем дейност са идентифицирани

\*\* Код на БНРР, който позволява идентифициране на ЛЗ, без разкриване на името им.

Настоящото проучване анализира за първи път степента на централизация на лечението на РЗКБ в България и идентифицира лечебните заведения с най-голям обем дейност. Резултатите показват ниска степен на централизация на лечението, която е 50% или по-ниска.

Степен на централизация на основното лечение на пациентите с РЗКБ за всяка от диагнозите в графичен вид:





## 2.2 Сравнение на клиничко-биологичните характеристики на пациентите с РЗКБ, провели лечение в болници с различен обем дейност

Сравнение на характеристиките на пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005-2013 г., според вида ЛЗ, където е проведено лечението им, е представено в табл. 2.2.1. По отношение на диагнозата, пола и възрастовите групи не се наблюдават съществени различия между двете групи ЛЗ – с голям или с малък обем дейност. Стадийното разпределение и видовете проведени лечения показват следните съществени различия между двете групи ЛЗ:

- Пациентите в първи и четвърти стадий са лекувани предимно в ЛЗ с малък обем дейност, докато пациентите във втори и трети стадий – предимно в ЛЗ с голям обем дейност. Неуточнен стадий на заболяването е регистриран по-често в ЛЗ с малък обем дейност.
- Само системно и само хирургично лечение са провеждани по-често в ЛЗ с малък обем дейност, както и комбинациите от хирургично+системно и хирургично+лъчелечение. Останалите комбинирани лечения, както и само лъчелечение са провеждани по-често в ЛЗ с голям обем дейност.



**Табл. 2.2.1. Характеристики на пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005-2013 г., според вида ЛЗ, в което е проведено лечението им**

	голям обем дейност N=1884		малък обем дейност N=2183		общо N=4067	p-стойност
	брой	%	брой	%		
<b>диагноза</b>						0.580
карцином на кожни придатъци	129	47.8	141	52.2	270	
Каросі срком	29	39.2	45	60.8	74	
невроендокринен карцином на кожа	20	50.0	20	50.0	40	
кожен меланом	1705	46.4	1970	53.6	3675	
<b>пол</b>						0.801
мъже	977	46.6	1120	53.4	2097	
жени	906	46.2	1056	53.8	1962	
<b>възрастови групи</b>						0.004
15-24	22	42.3	30	57.7	52	
25-64	1028	48.9	1074	51.1	2102	
65+	833	43.7	1072	56.3	1905	
<b>стадий</b>						<0.0001
1	418	38.7	662	61.3	1080	
2	852	55.6	679	44.4	1531	
3	380	55.2	309	44.8	689	
4	94	31.5	204	68.5	298	
неуточен	139	30.2	322	69.8	461	
<b>основно лечение</b>						<0.0001
само системно	49	36.6	85	63.4	134	
само лъчелечение	41	75.9	13	24.1	54	
лъчелечение и системно лечение	16	64.0	9	36.0	25	
само хирургично	704	46.9	797	53.1	1501	
хирургично и системно лечение	963	45.3	1164	54.7	2127	
хирургично и лъчелечение	32	42.1	44	57.9	76	
хирургично+лъчелечение+системно лечение	78	54.9	64	45.1	142	

## 2.3 Анализ на факторите, влияещи върху преживяемостта на пациентите с РЗКБ в България

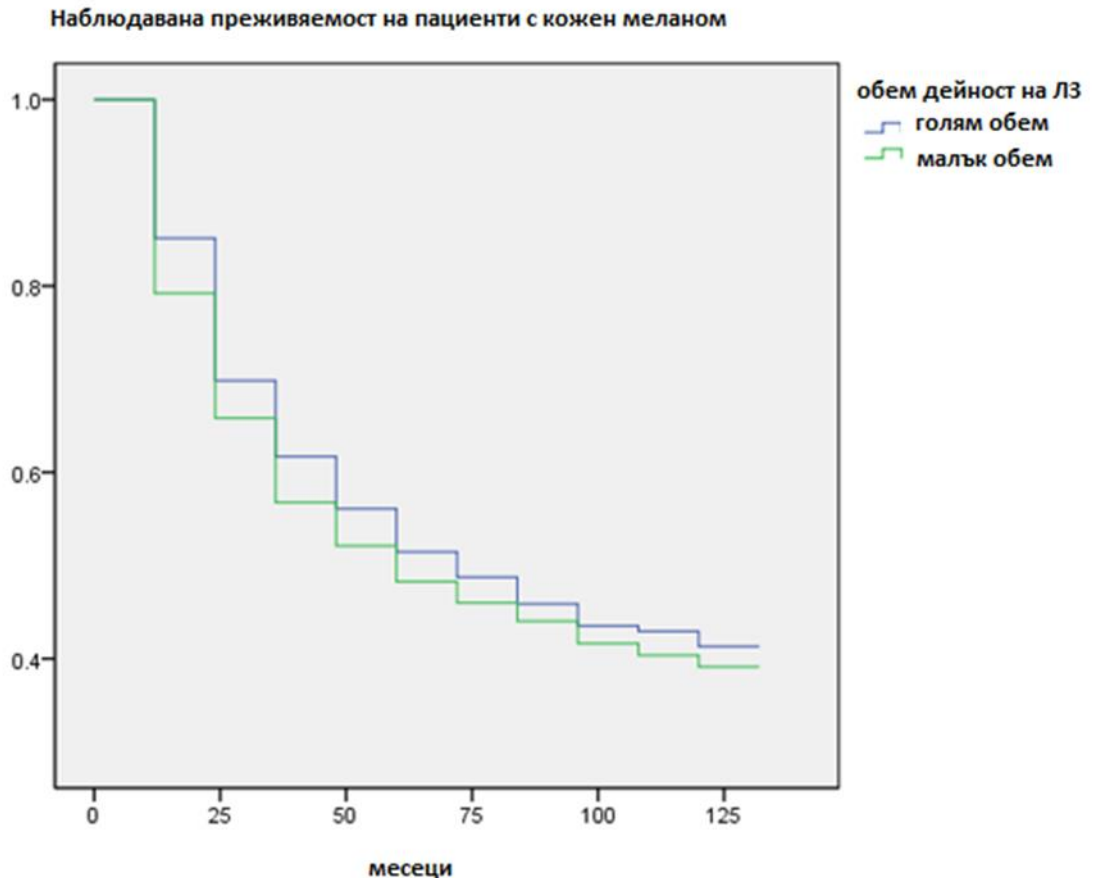
Медианното време на проследяване на пациентите, диагностицирани през периода 2005-2013 г., е 37.6 месеца (от 0.1 до 130.7 месеца).

При сравнение на преживяемостта на пациентите според диагнозата им се установи, че най-висока е преживяемостта на пациентите с карцином на кожни придатъци и Каросі сарком, най-ниска – при невроендокринен карцином на кожа – Табл.2.3.1.

Резултатите за преживяемост на пациентите с РЗКБ според вида ЛЗ, където е проведено лечението им е представена на Табл.2.3.1.

<b>Табл. 2.3.1. Преживяемост на пациентите, диагностицирани през периода 2005-2013, провели лечение за съответната диагноза в ЛЗ с различен обем дейност</b>					
<b>диагноза</b>	<b>вид ЛЗ според обема дейност</b>	<b>брой пациенти в извадката</b>	<b>медианно време на преживяемост (месеци)</b>	<b>5-годишна преживяемост (%)</b>	<b>р-стойност</b>
<b>карцином на кожни придатъци</b>	ЛЗ с голям обем дейност	129	86.3	66.5	0.178
	ЛЗ с малък обем дейност	141	83.6	54.6	
<b>Каросі сарком</b>	ЛЗ с голям обем дейност	29	84.9	56.6	0.960
	ЛЗ с малък обем дейност	45	71.7	61.7	
<b>невроендокринен карцином на кожа</b>	ЛЗ с голям обем дейност	20	21.0	29.3	0.345
	ЛЗ с малък обем дейност	20	29.7	30.5	
<b>кожен меланом</b>	ЛЗ с голям обем дейност	1705	66.4	51.5	<b>0.001</b>
	ЛЗ с малък обем дейност	1970	54.1	48.1	

**Статистически значима разлика в преживяемостта** според вида ЛЗ се наблюдава при **кожен меланом** – пациентите, провели лечение в ЛЗ с голям обем дейност имат 5-годишна преживяемост 51.5%, в сравнение с 48.1% при провелите лечение в ЛЗ с малък обем дейност (Фиг.2.3.1)



**Фиг.2.3.1.** Наблюдавана преживяемост на пациенти с кожен меланом, диагностицирани през периода 2005-2013 г., проследени до 30.09.2015 г., според вида ЛЗ, където е проведено лечението им.

За **оценка на риска от смърт** (Hazard ratio – HR) за пациентите с РЗКБ е използван регресионен модел на Cox – унивариантен и мултивариантен модел (Forward Conditional). Променливите, включени в модела, са: вид ЛЗ според обема дейност (с голям или малък обем дейност), пол (мъже, жени), възрастови групи (15-24, 25-64, 65+), диагноза (карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком, невроендокринен карцином на кожа, кожен меланом), стадий (1, 2, 3, 4, неуточнен), проведено лечение (само системно, само лъчелечение, лъчелечение+системно лечение, само хирургично, хирургично + системно лечение, хирургично+лъчелечение, хирургично + лъчелечение + системно лечение).

Резултатите показват с **12% (95% доверителен интервал HR = 1.03 - 1.23)** висок риск от смърт за пациентите с РЗКБ, които са провели лечение в ЛЗ с малък обем дейност, след стандартизация по пол, възраст, стадий, диагноза и вид лечение – Табл. 2.3.2.

Табл. 2.3.2. Риск от смърт (HR) за пациентите с РЗКБ, диагностицирани през периода 2005-2013 г., според вида ЛЗ, където е проведено лечението им и клинично-биологичните им характеристики						
Характеристики	Унивариантен модел			Мултивариантен модел		
	HR	95% доверителен интервал		HR	95% доверителен интервал	
		долна граница	горна граница		долна граница	горна граница
<b>вид ЛЗ</b>						
ЛЗ с голям обем дейност	1.00			1.00		
ЛЗ с малък обем дейност	1.12	1.03	1.23	1.12	1.03	1.23
<b>диагноза</b>						
карцином на кожни придатъци	1.00			1.00		
Kaposi срком	1.13	0.78	1.63	0.42	0.28	0.64
невроендокринен карцином на кожа	2.29	1.51	3.48	1.69	1.10	2.60
кожен меланом	1.29	1.07	1.55	1.12	0.90	1.38
<b>пол</b>						
мъже	1.63	1.49	1.78	1.50	1.37	1.64
жени	1.00			1.00		
<b>възрастови групи</b>						
15-24	0.26	0.14	0.47	0.29	0.16	0.53
25-64	0.57	0.53	0.63	0.58	0.53	0.64
65+	1.00			1.00		
<b>стадий</b>						
1	1.00			1.00		
2	1.90	1.66	2.17	1.86	1.62	2.13
3	4.52	3.92	5.22	4.26	3.68	4.94
4	10.14	8.58	11.99	8.80	7.38	10.50
неуточнен	2.76	2.33	3.26	2.75	2.30	3.28
<b>основно лечение</b>						
само системно	1.27	0.97	1.66	1.28	0.97	1.69
само лъчелечение	0.53	0.36	0.79	0.94	0.61	1.43
лъчелечение и системно лечение	1.42	0.89	2.26	1.84	1.14	2.98
само хирургично	0.46	0.37	0.56	0.74	0.60	0.90
хирургично и системно лечение	0.49	0.40	0.60	0.71	0.58	0.86
хирургично и лъчелечение	0.59	0.41	0.84	0.79	0.54	1.17
хирургично+лъчелечение+системно лечение	1.00			1.00		

Най-неблагоприятна е прогнозата при невроендокринен карцином на кожа (HR=1.69), мъже (HR=1.50), възраст над 65 г., четвърти стадий (HR=8.80), проведено лъчелечение+системно лечение (HR=1.84).

### **3. Резултати към задача №3**

#### **Формулиране на критерии за качество на медицинското обслужване в експертен център за РЗКБ**

По консенсус на участващите експерти в Европейския проект RARECARE са формулирани следните **общии критерии за експертен център**:

- Да осигурят подходящо лечение според ръководства, основани на доказателства, което да е пациент-центрирано и да има мултидисциплинарен подход.
- Да разработват/поддържат маршрути на пациента на национално ниво и трансгранично.
- Да разработват клинични ръководства и ръководства за добра практика.
- Да осигуряват среда за обучение чрез промоция на дейности за специализация и продължаващо обучение.
- Да стимулират клинични и епидемиологични проучвания на РЗБ.
- Да подкрепят пациентите чрез предоставяне на информация, адаптирана към техните потребности, култура и етническа група.
- Да притежават платформа за електронно здравеопазване, за да обработват и споделят информация, биомедицински образи или клинични проби, обезпечена с достатъчно човешки и структурни ресурси и оборудване.
- Да имат прозрачна система за контрол на качеството, включително мониториране и оценка на предлаганите услуги.
- Да докладват редовно обема дейност – броя пациенти с РЗБ, обслужени в центъра.

#### **3.1 Избор на критерии и индикатори за оценка на качество на медицинското обслужване на пациенти с РЗКБ**

Формулираните **специфични критерии за експертен център** са групирани в няколко основни области на медицинското обслужване и покриват целия маршрут на пациента от ранна диагностика до неговото проследяване.



**Разработиха се и се тестваха индикатори за експертен център за РЗКБ относно след-ните ключови области**

- Правилни и своевременни процедури за диагноза и стадиране
- Качество на патоанатомичния доклад след хирургично лечение
- Качество на хирургичното и лъчелечение
- Наличие на официални мултидисциплинарни комитети за вземане на решения
- Участие в клинични и транслационни проучвания

**3.2 Пилотно тестване на избраните индикатори с извадка от пациенти с РЗКБ**

В Табл.3.2.1 са представени специфичните критерии и индикатори, оценени в пилотното тестване както и резултатите от него:

<b>Табл. 3.2.1 Специфични критерии и индикатори за кожен меланом и невроендокринен карцином на кожа, избрани за оценка в пилотното проучване</b>		
	<b>Критерии и индикатори</b>	<b>Коментари за приложимостта в България и резултати</b>
<b>1</b>	<b>Профилактика и ранна диагностика</b>	
1.1	На населението се предоставя информация, основана на доказателства, за рискови фактори, профилактика и ранна диагностика на меланом	<b>Профилактика и Превенция:</b> Медиини кампании за нуждата от предпазване от УВ изгаряне и употреба на слънцезащита; за повишаване на информираността сред населението за меланом и начините за самоизследване; Кампании в училища с учители и родители за предпазване и предотвратяване на слънчеви изгаряния при подрастващи и вредното действие на асолариумите Кампания Евромеланом – профилактични прегледи от специалисти за ранна диагностика на кожни тумори Ежегодни обучения на ОПЛ <b>За Ранна диагностика:</b> ОПЛ трябва да познава рисковете за роднини на пациенти с меланом и да ги насочва за профилактични прегледи.
1.2	Специалистите от доболничната помощ са обучени да разпознават кожни лезии, подозрителни за меланом	
1.3	Лица с повишен риск за развитие на меланом се идентифицират и третират по подходящ за тях начин.	

		Всеки пациент със съмнителна пигментна или друга лезия трябва да бъде насочван от ОПЛ към дерматолог или директно специалист. Дерматологът може да извърши клиничен преглед и дерматоскопия и при съмнение да насочи пациента към специалист.
2	<b>Своевременен достъп до медицинско обслужване</b>	
2.1	Пациентите, изпратени за специализирана консултация със съмнение за меланом, започват лечение в рамките на 62 дни от насочването за консултация	Датата на морфологичната диагноза (хистологично потвърдена) е средно 22 дни СЛЕД датата на първо хирургично лечение. Забавяне в поставяне на хистологична диагноза може да се дължи на: липса на патологична лаборатория в ЛЗ, в което се извършва ексцизията ,транспортирането до друго звено удължава технологично време;недостатъчен опит на изследващия патолог, което налага допълнително мнение и ревизиране на препаратите;недостатъчно налични реактиви или липса на възможност за извършване на ИХХ;недобре оборудвани патологични лаборатории
2.2	Пациентите, изпратени за специализирана консултация поради потвърден с биопсия меланом, получават окончателна диагноза до 14 дни от насочването за консултация	
2.3	Пациентите с потвърдена диагноза меланом започват лечение до 31 дни след решението за лечение	Следоперативно лъчелечение е проведено при 3 пациенти с Меркел и времето до започването му е 49, 99 и 177 дни, съответно. Водеща причина е забавяне на хистологична диагноза поради провеждане допълнителни ИХХ изследвания. За останалите индикатори няма информация от пилотното проучване, но забавяне в организацията по изпращане за специализирана консултация при съмнение се дължи на липса на информираност по проблема сред ОПЛ и дерматолози; недостатъчен опит в диагностиката;недобра колаборация между специалисти и ЛЗ;
2.4	МОРЕ2015: Следоперативното лъчелечение при Меркел не бива да се забавя повече от 4-6 седмици поради риск от бърз рецидив.	
2.5	<p>Време до Онкокомитет – <b>нов индикатор</b></p> <p>В специализираните ЛЗ у нас всички пациенти със съмнение за РЗКБ се представят на предоперативен Онкокомитет при планиране за хирургично лечение.Това дава възможност за изготвяне предварителен план по отношение обема на оперативната интервенция, патологът е подготвен за провеждане специфични изследвания.Потенциалните възможности за адюванто лечение са обсъдени.</p> <p>След излизане на хистологична диагноза и стадиране на пациента до 7 дни неговата документация се представя на следоперативен Онкокомитет(при наличие на такъв в съответното ЛЗ) и се планува започване на следоперативни мероприятия като решението от посредния се вписва в епикриза на пациента.</p>	<p>Времето от морфологична диагноза до Онкокомитет е средно МИНУС 19 дни (73 пациенти), т.е Онкокомитетът е преди морфологичната диагноза, което се дължи на проведен само предоперативен такъв и/или липса на информация в наличната документация за следоперативен.</p> <p>Времето от хирургично лечение до Онкокомитет е средно 7 дни (70 пациенти) ,т.е е спазено където е проведен следоперативен Онкокомитет.</p>

	<p>При липса на Онкокомитет в ЛЗ, където се провежда хирургичното лечение, пациентът трябва да бъде насочен към такъв в най-кратки срокове след получаване на епикриза, за да бъде спазен срок за започване на адювантно лечение не по-късно от 31 дни след поставяне на диагноза. При пълен брой специалисти членове на онкокомитета, пациентът трябва да получи не само план, но и дата за следващо лечение при представянето му. Изчисляването на индикатор време до Онкокомитет мониторира всяко забавяне на започване лечение както и размера на забавяне при пациенти, лекувани в ЛЗ където няма възможност за сформирание на такъв . Към момента Онкокомитети се сформират ежеседмично и рутинно за нуждите на практиката само в определени специализирани ЛЗ и идентифицираните ЕЦ.</p>	
2.6	<p>Време от хирургия до лъчелечение – <b>нов индикатор</b></p>	<p>Следоперативно лъчелечение е проведено при 14 пациенти (3 с Меркел и 11 с меланом), средно 181 дни след хирургичното лечение. Възможни причини са: по-бавно заздравяване на оперативните рани когато се касае за адювантно лъчелечение след РЛД; по-вероятно е забавяне на хистологична диагнозата; недобра колаборация, насочване и плануване в специализирани ЛЗ за провеждане на лъчелечение .</p>
2.7	<p>Време от хирургия до химиотерапия – <b>нов индикатор</b></p> <p>Адювантната химиотерапия (ХТ) не се препоръчва при пациентите в начален стадии. Препоръчва се при пациенти в метастатичен стадии с Меркел . При пациентите с меланом, ХТ се провежда в метастатичен стадии след изчерпване възможностите на съвременните системни лечения и за нуждите на палиацията.</p>	<p>Химиотерапия(ХТ) е проведена при 8 пациенти (1 с Меркел и 7 с меланом), средно 265 дни след хирургичното лечение. В случая се касае предимно за проведена палиативна ХТ сред прогресия на заболяването . Този индикатор не може да отрази кога във времето е настъпила прогресия и необходимост от провеждане на ХТ, така че резултатите НЕ са показателни и не отразяват забавяне на лечение.</p>
2.8	<p>Време от хирургия до приложение на ваксина – <b>нов индикатор</b></p> <p>Ежемесечната локална имунотерапия с BCG ваксина(Калгевакс) е препоръчителен, но не</p>	<p>Ваксина е приложена при 37 пациенти с меланом, средно 46 дни след хирургичното лечение Първата BCG се назначава до 30 дни от хирургичното лечение. Приложени то и изисква пълно следоперативно възстановяване, което е индивидуален процес, зависещ от обема на интервенцията.</p>



	<p>задължителен метод за стимулиране и поддържане на напрегнат имунитет при пациентите с меланом. Такава трябва да се предлага на високорискови пациенти по преценка на специалиста, но решението за провеждането и остава техен избор. Съществуват специализирани ЛЗ у нас ,в които НЕ се провежда рутинно локална имунотерапия.</p>	<p>Предвид това с индикатора НЕ се отчита забавяне до започване на ваксините.</p>
<b>3</b>	<b>Изследване, диагностика и стадиране</b>	
3.1	<p>Клиничната диагноза се поставя въз основа на характеристиките на лезията и статуса на лимфните възли. При наличие на суспектна пигментна лезия се извършва рутинен физикален преглед, оценка на кожен статус и палпиране на регионални лимфни възли, фотография на кожа на цяло тяло. Въпреки че липсват утвърдени дерматоскопски диагностични алгоритми се препоръчва рутинно извършване на дерматоскопия. Прилагат се критерии за оценка на съмнителни кожни лезии при меланом, включващи асиметрия, граници, цвят, диаметър <math>\geq 7\text{mm}</math> и нарастване и елевация с времето (или ABCDEF- правило), а при Меркел признаците AEIOU (безсимптомен, бързонарастващ тумор при имуносупресирани ,над 50 г пациенти, разположен по фотоекспонирани телесни области). Диагнозата се потвърждава (или отхвърля) единствено посредством ексцизия в специализирана клиника с цел клиникопаталогична верификация и стадиране.</p>	<p>Дерматоскопия не се извършва рутинно и/или епикризите, използвани в пилотното проучване, не съдържат такава информация.</p>
3.2	<p>Компютър-томография и магнитнорезонансна томография не се препоръчват рутинно за диагностика при пациенти в клиничен стадий I и II, а само за оценка на суспектни за меланом находки и симптоми.</p>	<p><b>Образно изследване:</b></p> <p>При 52% (13) от пациентите с Меркел и при 41% (31) от тези с меланом НЯМА информация за проведено образно изследване. Най-честото изследване е рентгенография на бял дроб – при 28% (7) от пациентите с Меркел и при 35% (26) от тези с меланом.</p>
3.3	<p>Пациенти с клинична находка за увеличени лимфни възли</p>	<p>При 17% (13) от пациентите с меланом е направено ултразвуково изследване.</p>

	<p>(N1b, N2b, N2c, N3) се изследват с PET-CT, FNA или кор-биопсия. (MOPE2015: Ултразвуково изследване на лимфни възли, самостоятелно или в комбинация с ТАБ, се препоръчва при диагностика на лимфни възли). ЯМР на глава се прави при наличие на неврологични симптоми. При пациенти в клиничен стадий IV се препоръчва СТ на гръден кош със или без PET-CT, за откриване на всички далечни метастази.</p>	<p>PET-КТ е проведено при 3 пациенти с Меркел и 1 с меланом, ЯМР – при 1 пациент с Меркел.</p> <p>Най-голям дял от пациентите, при които не е проведено образно изследване, са в стадий 1a, 1b и 2a. Ултразвуково изследване е проведено най-често при пациенти в стадий 2b и 2c; рентгенография на бял дроб – в стадий 1b, 2a, 2b.</p>
3.4	<p>MOPE2015: При кожен меланом в стадии III и IV или при поранен стадий, но с висок риск от метастазиране, се препоръчва позитронноemisионна томография с КТ като образен метод на избор за първично стадиране и за диагноза на рецидиви и метастази).</p>	
3.5	<p>(MOPE2015: При пациенти с Меркел-клетъчен карцином се обсъжда провеждане на PET/CT с маркирани радиофармацевтици за изходно стадиране и рестадиране).</p>	
3.6	<p>EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) протоколът се спазва относно биопсията на <b>сентинелни лимфни възли</b> (MOPE2015: При кожен меланом в стадии I-II се препоръчва провеждане на сцинтиграфия на сентинелни лимфни възли за тяхната детекция и локализация)</p>	<p>Биопсия на сентинелни лимфни възли(БСЛВ) е извършена при 3 пациенти с меланом в стадии 1b, 2c и неуточнен.</p> <p>За извършване на БСЛВ е необходима тясна колаборация със специалист нуклеарна медицина , обучен и сертифициран хирургичен персонал за работа с радиоизотопи и налична Гама сонда за интраоперативно идентифициране на сентинелния лимфен възел. БСЛВ може да се изпълнява само в специализирани ЛЗ при тясна колаборация на обучени за това специалисти.</p> <p>При извършена широка ексцизия на първичния тумор резултатите от БСЛВ се компрометират и такава не се препоръчва.</p> <p>Липса на информация за естеството на техниката в малките ЛЗ, лоша преценка за обема ексцизия на първичния тумор и недобрата колаборация са само някои от причините, поради които БСЛВ вероятно не е била проведена при пациенти, показани за такава.</p>
3.5	<p>Лезии, суспектни,но неубедителни клинично за меланом, се <b>ексцизират с 2 мм резекционен ръб</b> и се изпращат за хистологично изследване. European consensus for Merkel cell carcinoma 2015: диагнозата НКК се основава на <b>инцизионна туморна биопсия</b>.</p>	<p>Диагностична биопсия е извършена при 2 пациенти. При убедителни клинични данни за меланом и Меркел извършване на такава не е необходимо. Преминава се към ексцизионна биопсия. Резултатът насочва към добра преценка на специалистите за вероятната клинична диагноза или липса на информация са извършена диагностична биопсия в наличната документация на пациента.</p>

	<p>(MOPЕ2015: При несигурна клинична диагноза за кожен меланом или при клинично подозрение за Меркел-клетъчен карцином се препоръчва <b>ексцизионна биопсия</b>).</p> <p>(MOPЕ2015: За диагностициране на кожни тумори, неподлежащи на оперативно лечение или такива, при които прогнозираната операция би била мутилираща, може да се използва инцизионна биопсия).</p> <p>(MOPЕ2015: Скарификационна (цитологична) диагностика трябва да се ограничи само до инкурабилни пациенти или такива, предпочели алтернативно лечение на немеланомни кожни тумори).</p>	
3.6	<p>Стадирането се извършва въз основа на хистологични, клинични и образни изследвания според изискванията на последното издание на TNM класификацията. Всички пациенти трябва да имат TNM-стадиране и не трябва да има такива с неизвестен стадий.</p>	<p>18% (18) нямат определена категория Т 24% (24) нямат определена категория N 20% (20) нямат определена категория М 86% (86) нямат записан стадий (I – IV) в епикризите</p> <p>Липсата на точно стадиране показва сериозни пропуски в знанията на специалистите . За съжаление неточното стадиране довежда до неправилно лечение.</p> <p>В случаи на неизвестно първично огнище, регресирал или неразпознат първичен тумор Т категорията се номерира неправилно, което опорочава крайното отразяване на стадия при регистрацията в ПРР.</p> <p>След като изчислихме стадия въз основа на категориите за Т, N и М, за които има представени данни, относителният дял на пациенти с <b>неуточен стадий е 31% (31)</b>.</p>
3.7	<p><b>Патоанатомичният доклад</b> е структуриран и съдържа задължителния минимум данни за тумора, лимфните възли и метастазите, както и други прогностични характеристики. Диагнозата се докладва от 5 до 10 работни дни.</p> <p>MOPЕ2015: Препоръчва се типизиране на <b>хистологичен вариант</b>, определяне на ниво на инфилтрация и дебелина на туморния обем във вертикален план, оценени по</p> <p>Кларк/<b>Бреслоу</b>; <b>разязвяване, митотичен индекс, микро- и макросателити (pN), съдова и периневрална инвазия, лимфоцитарна инфилтрация, туморна регресия, капсулна/транскапсулна туморна инвазия</b> (лимфни</p>	<p>Относителен дял на пациенти (меланом и Меркел, общо 100) с описани характеристики в патоанатомичния доклад:</p> <p>Морфологична диагноза = 100% Бреслоу =60% Разязвяване = 26% Митози = 3% Лимфна инфилтрация = 9% Туморна регресия = 5% Капсулна инвазия = 12% Описание на резекционни линии= 25% Размер на резекционни линии = 9% Размер на тумора = 22% Брой метастатични лимфни възли = 17% Размер на метастаза в лимфен възел = 9% Имунохистохимия = 18% (15 пациенти с Меркел и 3 с меланом)</p> <p>НЯМА информация за микро- и макросателити в изследваните първични тумори . Наличието им променя категория N и стадия на заболяването.</p>

	<p>възли), измерване на макроскопско и хистологично отстояние на туморна формация от <b>резекционни линии</b> (изисква се предварително хирургично маркиране).</p> <p>Schadendorf D, EJC2017: Прогностични хистологични характеристики за Меркел – лимфоваскуларна инвазия, модел на туморен растеж, <b>брой ангажирани лимфни възли</b>, наличие на митотични характеристики и G2+ туморни ядра, хистологичен субтип (междинен, дребноклетъчен и трабекуларен).</p>	<p>НЯМА информация съдова и периневрална инвазия. При налична такава, пациентите се категоризират като високорискови. Предполага се недостатъчен опит на патолозите за определяне на тези показатели.</p>
3.8	<p>МОРЕ2015: При <b>Меркел</b>-клетъчен карцином се препоръчва <b>имунохистохимично</b> изследване с подходящ панел от специфични маркери (антитела) и маркери за диференциална диагноза – хромогранин А, синаптофизин и СК20. Изследването да се извърши в специализирана лаборатория.</p> <p>Schadendorf D, EJC2017: Имунохистохимични характеристики на Меркел – позитивно оцветяване за цитокератин 20 и неврон-специфична енолаза; негативно оцветяване на тироиден транскрипторен фактор-1.</p>	<p>Имунохистохимично (ИХХ) изследване е направено при 60% (15) от пациентите с Меркел и при 4% (3) с меланом.</p> <p>За разлика от Меркел, ИХХ не е водещо в диагностиката на меланом, но е задължително изследване при ахроматичните му форми. Предполага се, че ИХХ не се провежда рутинно при всички меланоми поради липса на реактиви и болничен ресурс.</p>
3.9	<p>МОРЕ2015: При всички пациенти с авансирал или метастатичен кожен меланом (хистологично доказани стадии IIIc или IV) се препоръчва молекулярно-патологично тестване на туморен материал за активиращи <b>BRAF V600</b> мутации с валидиран CE-IVD мутационен тест.</p>	<p>BRAF е изследван при 8% (6) от пациентите с меланом</p>
4	<b>Мултидисциплинарни екипи</b>	
4.1	Наличие на официални мултидисциплинарни комитети	В специализираните ЛЗ у нас всички пациенти трябва да се представят на предоперативен Онкокомитет и следоперативен такъв до 7 дни след излизане на хистологична диагноза.
4.2	Пациентите в трети и четвърти стадий с кожен меланом, десмопластичен меланом, пациенти под 18 г. възраст и тези с не-кожен меланом се обсъждат на мултидисциплинарни срещи, решенията от които се документират в протоколи	<p>Онкокомитет е проведен при 52% (13) пациенти с Меркел и 87% (65) с меланом.</p> <p>Пациентите получават официално решение от предоперативния Онкокомитет с план и дата за</p>

4.3	На пациентите и семействата им се предоставя подходяща информация за диагнозата, лечението и прогнозата. Специализирана медицинска сестра и друг персонал, вкл. психолог, се грижат за пациента.	Започващо лечение, подписи на всички членове и печат на ЛЗ. В епикризата след оперативната интервенция се вписва решение на следоперативен комитет и срок за започване на адюванто лечение. Всяко следващо адювантно лечение започва с представяне на пациента на Онкокомитет към съответното звено ,в което ще се провежда.
5	<b>Лечение</b>	
5.1	При хистологично потвърдените меланоми се извършва <b>широка ексцизия с осигурителна зона в зависимост то дебелината по Бреслоу</b> . Schadendorf D, EJC2017: При Меркел се препоръчва широка ексцизия с 1-2 см клинично чисти резекционни ръбове, независимо от туморния размер. При ангажирани резекционни ръбове от патоанатомичното изследване се прави ре-ексцизия. Микрохирургия по Mohs се използва в случаите, когато щаденето на тъканите е от ключово значение.	<b>Радикална ексцизия</b> е проведена при 84% (63) от пациентите с меланом и при 28% (7) от тези с Меркел.  При останалите пациенти с <b>меланом</b> са проведени: Радикална лимфна дисекция = 4% (3) Екстирпация на лимфни възли, ту формации или интралимфатични метастази: 2.7% (2) При 9.3% (7) хирургичното лечение е проведено, но неуточнено какъв вид.
5.2	Препоръчителни размери на резекционни ръбове: - Melanoma in situ: 0.5 см - Меланом <1мм: 1 см - Меланом 1-2 мм: 1 см - Меланом 2-4 мм: 2 см - Меланом >4мм: 2 см Изключение при меланом на лице, където ръбовете може да се по-тесни	При останалите пациенти с <b>Меркел</b> са проведени: Екстирпация на лимфни възли, ту формации или интралимфатични метастази = 8% (2) Неуточнено = 24% (6) Нерадикално хирургично лечение = 36% (9) Не е проведено = 4% (1)  Препоръчителните <b>размери на резекционни ръбове</b> са спазени при: Меланом = 93% (70) Меркел = 28% (7)
5.3	Schadendorf D, EJC2017: При Меркел: пациентите с клинично установени позитивни лимфни възли подлежат на пълна лимфна дисекция с лъчелечение (при нужда). При клинично негативни лимфни възли се препоръчва биопсия на сентинелни лимфни възли едновременно с първичната хирургична ексцизия, за да се определи микроскопския статус на регионалните лимфни възли.	Биопсия на <b>сентинелни лимфни възли</b> е извършена при 3 пациенти БСЛВ е оперативна техника, изискваща специална апаратура и тясна колаборация между специалисти, което прави рутинно и извършване в малки ЛЗ невъзможно. <b>Лъчелечение</b> е проведено при 19% (14) от пациентите с меланом и 32% (8) от тези с Меркел. По видове проведено лъчелечение: <b>Меланом</b> – 9% (7) следоперативно; 5% (4) палиативно; 3% (2) съчетано; 2% (1). <b>Меркел</b> – 24% (6) следоперативно; 8% (2) палиативно.
5.4	Биопсия на сентинелни лимфни възли се предлага на пациенти с T1b или по-дебели меланоми (>1мм). Процедурата се извършва от обучен за целта хирург. MOPE2015: Биопсия на сентинелен лимфен възел се препоръчва като единствен метод за ранно диагностициране на	

	<p>регионални лимфни метастази от кожен меланом.</p> <p>МОРЕ2015: Биопсия на сентинелен лимфен възел може да се предложи на всички пациенти с дебелина на тумора над 0.75 мм ис улцерация, преди дефинитивна широка ексцизия или след ексцизионна биопсия на кожен меланом.</p> <p>Биопсия на сентинелен лимфен възел трябва да бъде част от цялостен терапевтичен план при конкретния пациент. При микрометастаза в сентинелен лимфен възел под 2 мм може да не се преминава към радикална лимфна дисекция и пациентът да остане под клинично наблюдение.</p>	
5.5	<p>Терапевтична лимфаденектомия се извършва при метастатични лимфни възли, напр. при установяване на метастатичен сентинелен лимфен възел.</p>	
5.6	<p><b>Следоперативно лъчелечение</b> на първичен кожен меланом се препоръчва при избрани пациенти с близки резекционни линии, екстензивен невротропизъм или локален рецидив, както и при регионални лимфни метастази.</p> <p>Следоперативно лъчелечение в областта на ложе на първичен Меркел-клетъчен карцином с pN0 се препоръчва при тумори над 1 см и/или лимфоваскуларна инвазия и/или имunosупресия.</p> <p>При Меркел-клетъчен карцином след неизвършена или неуспешна сентинелна лимфна биопсия се препоръчва следоперативно лъчелечение на регионални лимфни басейни; след лимфна дисекция – само при екстракапсулна инвазия в мастна тъкан и/или множествени метастази; дефинитивно лъчелечение само в нерезектабилни случаи.</p> <p>Палиативно лъчелечение при кожен меланом се препоръчва при мозъчни метастази, нерезектабилни лимфни, сателитни или метастази в транзит.</p>	
5.7	<p>При пациенти с ранен меланом, негативен нодален статус и риск от рецидив (стадий IB или</p>	

	<p>стадий II, дебелина <math>\leq 1.0</math> mm, с улцерация или митотична честота <math>\geq 1</math> mm<sup>2</sup>, или с дебелина <math>&gt; 1.0</math> mm) се препоръчва наблюдение или участие в клинично проучване. При пациенти в стадий IIB - IIIA или IIC с негативен нодален статус се препоръчва наблюдение, участие в клинично проучване или високи дози interferon alfa или наблюдение.</p> <p>При пациенти в III стадий се препоръчва наблюдение, включване в клинично проучване или interferon alfa. Адювантната терапия с interferon се препоръчва да се проведе или във висока доза с едногодишна продължителност, или като пегилиран interferon с петгодишна продължителност. Не се препоръчва краткотрайно адювантно приложение на венозен interferon.</p> <p>При отстранени локален рецидив или рецидив в регионални лимфни възли се препоръчва самостоятелно наблюдение или включване в клинично проучване, а при пациенти без предшестващо третиране се препоръчват високи дози interferon или пегилиран interferon.</p>	
5.8	<p>При пациенти с BRAF-мутирал кожен меланом в стадий IIIc-IV се препоръчва първа линия терапия с BRAF-инхибитори (vemurafenib, dabrafenib), самостоятелно или в комбинация с MEK-инхибитор (trametinib).</p> <p>При BRAF-мутирал рецидивиращ и метастатичен кожен меланом се препоръчва първа линия монотерапия с trametinib.</p> <p>При пациенти с BRAF-див тип кожен меланом в стадий IIIc-IV и бавно авансиране на тумора се препоръчва първа линия имунотерапия с ipilimumab.</p> <p>При рецидивиращ и метастатичен кожен меланом, прогресирал след лечение с CTLA-4- или BRAF-инхибитори, се препоръчва имунотерапия с PD-1-инхибитори блокери (nivolumab, pembrolizumab).</p>	

5.9	<p>При метастатичен Merkel-клетъчен кожен карцином се препоръчва химиотерапия с cisplatin (или carboplatin) със или без etoposide.</p> <p>При отделни пациенти с метастатичен Merkel-клетъчен кожен карцином може да се обсъжда комбинацията от cyclophosphamide, vincristine и doxorubicin (CAV).</p>	
5.10	Пациентите се насочват за палиативно лечение, когато радикално лечение е неприложимо.	
6	<b>Проследяване</b>	
6.1	Изработва се план за проследяване, в който се включва специалист и общо практикуващ лекар. Пациентът се обучава за самоизследване.	
6.2	<p>При пациенти с меланом в стадий IA-IIA без доказателства за болест се препоръчва цялостен физикален преглед с особен акцент върху регионални лимфни възли и кожа на всеки 6 до 12 месеца в продължение на пет години, а след това – ежегодно според клинични показания</p> <p>При пациенти с меланом в стадий IIB-IV без доказателства за болест се препоръчва цялостен физикален преглед на всеки 3 до 6 месеца в продължение на две години, след това за три години – на всеки 3 до 12 месеца, с последващи ежегодни прегледи при клинични показания.</p> <p>Ултразвукова диагностика на регионален лимфен басейн се препоръчва само при пациенти с меланом със съмнителен лимфен възел при физикален преглед, пациенти без сентинелна лимфна биопсия или пациенти с положителен сентинелен лимфен възел, но без цялостна лимфна дисекция.</p>	
6.3	<p>Серумен S-100 протеин и LDH нива – се използват за оценка на риск от рецидив или прогресия на болеста при меланом в стадий IIB-IV</p> <p>Не се препоръчва изследване им за скрининг и диагностика на кожен меланом както и за ранна диагностика на метастази в регионални лимфни възли.</p>	



6.4	<p>Проследяването на пациенти с кожен меланом с висок риск за рецидивираща или метастатична болест в стадий IIb-IV трябва да става с рентгенография на гръден кош, ултразвукова диагностика, КТ или ПЕТ/КТ на всеки 4-12 месеца и с ежегодна магнитнорезонансна томография на главен мозък. Рутинни образни диагностични изследвания не се препоръчват след петгодишен период на проследяване на пациенти с меланом.</p> <p>В българската клинична практика е прието проследяването на пациенти с меланом стадий IIb-III да се провежда на всеки месец през първите две години, след което - през 3 месеца през третата година и 1 път на 6-12 месеца до петата година.</p> <p>При Merkel-клетъчен карцином се изисква физикално изследване, включващо цялостен кожен преглед и цялостен преглед на лимфни възли: през всеки 3-6 месеца за 2 години и през всеки 6-12 месеца след това. Образна диагностика се назначава, когато е клинично показана, а рутинно се употребява при високорискови пациенти.</p>	
6.5	<p>Скалите за пърформанс статус по Карновски и/или ECOG/WHO се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху еъедневната дееспособност на болните.</p>	
7	<b>Мониториране на дейностите по грижа за пациенти с меланом</b>	
7.1	<p>Информацията за пациентите се внася в специализиран регистър</p>	
7.2	<p>На пациентите се предлага включване в изследователски проекти и клинични проучвания</p>	

### Резултатите от пилотното тестване показаха:

- **Диагностика-Дерматоскопия** не се извършва рутинно и/или епикризите не съдържат информация за такава
- **Хистологично потвърдена дата на диагноза** е средно 22 дни след датата на първото хирургично лечение(при стандарт 14 дни)
- **Образно изследване** - при 52% с НКК и 41% с КМ няма информация за проведено такова
- **Стадиране**-18% нямат определена категория Т, 24% N и 20% M и 86% нямат записан стадий в епикризите като след изчисление на стадия по TNM събрани данни -31% от пациентите са в неуточнен стадий
- **Патоанатомичен доклад**- 60% от КМ имат изчислен Брестлоу, 26% информация за разязвяване , 25% описание на резекционни линии , 9% размер на резекционни линии, 22% размер на тумор
- **Имунохистохимично изследване** е направено при 60% от пациенти с НКК
- **BRAF мутационен статус** е изследван при 8% от прогресиралите пациенти с КМ
- Организация на **онкокомитети**- такъв е проведен при 52% от пациентите с НКК и 87% с КМ
- **Хирургично лечение** :
  - радикална ексцизия е проведена при 84% от пациентите с КМ и 28% с НКК
  - Биопсия на сентинелни лимфни възли само при 3 пациента с КМ
  - Радикална лимфна дисекция 4% от пациентите с КМ, 8% при пациенти с НКК
  - Неуточнено хирургично лечение 9.3% при КМ , 24% при НКК и оценено като нерадикално 36% от пациентите с НКК
  - Препоръчителни размери на резекционни ръбове са спазени при 93% от пациентите с КМ и 28% от тези с НКК
  - **Лъчелечение**- адювантно лъчелечение е проведено при 14 пациента(3 с НКК и 11 с КМ) средно 181 дни след хирургичното лечение
  - Проведеното следоперативно лечение при 3 пациентите с НКК е с време до започване -49, 99 и 177 дни (стандарт за НКК 4-бседмици поради риск от бърз рецидив)

Въз основа на получените резултати, предлагаме **окончателен списък от индикатори, които да се прилагат в България** за оценка качеството на медицинското обслужване на пациенти с кожен меланом и невроендокринен карцином на кожа.

Индикаторите, представени в табл. 3.2.2, са съобразени с това **да съответстват на прилаганите медицински стандарти**, да измерват важни аспекти от качеството на медицинското обслужване и да е възможно **да се изчислят с наличните данни в медицинската документация в страната.**

<b>Табл. 3.2.2. Индикатори, подходящи за оценка на качеството на медицинското обслужване при пациенти с кожен меланом и невроендокринен карцином на кожа в България</b>	
	<b>Методи за поставяне на диагнозата и стадиране</b>
Критерий	Всички пациенти трябва да имат извършен щателен клиничен преглед и образно изследване според медицинските стандарти, за оценка на регионален лимфен басейн и метастази
Определение	Относителен дял на пациенти, диагностицирани и стадирани според медицинските стандарти. Практиката в България допуска пациентите да са без диагностична биопсия, но с упоменат клиничен статус на регионални лимфни възли и извършено подходящо образно диагностично изследване
Числител	Брой пациенти, диагностицирани и стадирани според медицинските стандарти
Знаменател	Всички пациенти
	<b>Стадий при диагностициране</b>
Критерий	Всички пациенти трябва да имат TNM-стадиране и не трябва да има такива с неизвестен/неуточнен стадий
Определение	Относителен дял на пациентите с ранен, напреднал или неизвестен стадий при диагностициране
Числител	Брой пациенти с ранен, напреднал или неизвестен стадий при диагностициране
Знаменател	Всички пациенти
	<b>Качество на патоанатомичния доклад след хирургично лечение</b>
Критерий	Патоанатомичният доклад трябва да е структуриран и да съдържа задължителния минимум данни за тумора, лимфните възли и метастазите, както и други прогностични характеристики, необходими за определяне на лечебния план.
Определение	Относителен дял на патоанатомични доклади след хирургична резекция, съдържащи пълен набор от данни според медицинските стандарти.
Числител	Брой патоанатомични доклади след хирургична резекция, които съдържат описание на пълния набор от данни
Знаменател	Всички пациенти, провели хирургично лечение
	<b>Имунохистохимично и молекулярно-патологично тестване на туморен материал</b>
Критерий	Имунохистохимично и молекулярно-патологично тестване на туморен материал се извършва според медицинските стандарти
Определение	Относителен дял на пациентите, при които е проведено съответното изследване според медицинските стандарти
Числител	Брой пациенти, при които са проведени нужните изследвания
Знаменател	Всички пациенти, подлежащи на изследване
	<b>Наличие на официални мултидисциплинарни комитети</b>
Критерий	Официално определен мултидисциплинарен екип от специалисти по съответната РЗКБ трябва да обсъжда всеки пациент
Определение	Относителен дял на пациенти, които имат решения от мултидисциплинарен комитет

Числител	Брой пациенти, които имат решения от мултидисциплинарен комитет
Знаменател	Всички пациенти
	<b>Лечение на пациентите според съответните медицински стандарти</b>
Критерий	На всички пациенти трябва да се предостави най-подходящо лечение според стадия на болестта
Определение	Относителен дял на пациентите, провели лечение според медицинските стандарти
Числител	Брой пациенти в даден стадий, провели лечение според медицинските стандарти
Знаменател	Всички пациенти в този стадий
	<b>Качество на хирургичното лечение</b>
Критерий	Чисти резекционни линии са съществен елемент от хирургичната стратегия за намаляване на риска от локален рецидив; позитивни резекционни линии увеличават риска от локален рецидив и са индикация за следоперативно (адювантно) лечение
Определение	Относителен дял на пациенти с пълна туморна резекция (след оперативно лечение) с хистологична верификация на чисти резекционни линии
Числител	Брой пациенти с пълна туморна резекция (след оперативно лечение) с хистологична верификация на чисти резекционни линии, документирано в патоанатомичния доклад
Знаменател	Всички пациенти, провели хирургично лечение
	<b>Време до започване на следоперативно лечение</b>
Критерий	Не трябва да се допуска каквото и да е отлагане на лечение, което може да повлияе прогресията на болестта и крайния резултат. Лечението е според решение на Онкокомитет.
Определение	Време от дата на хирургично лечение до начало на следоперативно лечение, според медицинските стандарти
Числител	Брой пациенти, чието лечение е започнало своевременно (според медицинските стандарти) след хирургичното лечение
Знаменател	Всички пациенти, които са провели лечение

Освен индикаторите, използвани в други проучвания, които тествахме в рамките на нашето пилотно проучване, разработихме и включихме два **нови индикатора** :

- Време до следоперативен Онкокомитет
- Време до започване на следоперативно лечение

### 3.3. Предложение за подход при справяне с идентифицираните предизвикателства и мерки за отстраняването им

Въз основа на представените резултати и идентифицираните проблеми, предлагаме стратегия за подобряване качеството на диагностика и лечение на пациентите с РЗКБ в България (таблица 3.3.1)

Таблица 3.3.1	краткосрочни действия	средносрочни действия	дългосрочни действия
<b>аудитория</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лекари-диагностициращи и РЗКБ(ОПЛ и дерматолози)</li> <li>• специалисти-диагностициращи и лекуващи РЗКБ</li> <li>• обучаващи се (студенти и специализанти)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лекари-диагностициращи РЗКБ</li> <li>• специалисти-диагностициращи и лекуващи РЗКБ</li> <li>• обучаващи се</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лекари-диагностициращи РЗКБ</li> <li>• обучаващи се</li> <li>• здраво население</li> </ul>
<b>участващи институции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛЗ, диагностициращи и лекуващи РЗКБ</li> <li>• МУ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛЗ, диагностициращи и лекуващи РЗКБ</li> <li>• МУ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МЗ</li> <li>• Медии</li> <li>• МУ</li> <li>• Фармацевтични компании</li> <li>• Здравни и пациентски организации</li> </ul>
<b>цели</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• подобряване дейността в ЛЗ, лекуващи РЗКБ</li> <li>• повишаване знание за РЗКБ</li> <li>• обучение и квалифициране на кадри</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• промоция и обучение</li> <li>• оценка на дейност</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• промоция на здраве</li> <li>• първична и вторична профилактика</li> </ul>
<b>видове активност</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• създаване собствена база данни в ЛЗ</li> <li>• създаване и прилагане протокол за самоконтрол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• организиране срещи на специалисти в ЛЗ</li> <li>• разработване на клинични ръководства</li> <li>• мониториране и докладване на дейност в ЛЗ</li> <li>• пилотно тестване с оценка на качество на медицинско обслужване</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• форуми за ОПЛ и дерматолози</li> <li>• форуми за обучаващи се и специалисти</li> <li>• образователни форуми за население</li> <li>• създаване на „онлайн“ платформи</li> <li>• профилактични прегледи</li> </ul>
<b>приложение и реализация</b>	ежедневно	ежегодно(срещи) периодично (оценка на качество през 3г)	Ежегодно( форуми) периодично с повтаряемост

Предложените действия са разделени в три групи: краткосрочни, средносрочни и дългосрочни. За реализацията на първите две групи се изисква обединяване усилията на специалистите, диагностициращи и лекуващи РЗКБ, както и подкрепата на болничните ръководства и медицински университети. Това са мероприятия, целящи подобряване дейността в самите ЛЗ, повишаване информираността по проблема РЗКБ и постоянно обучение и квалифициране на кадри от различни сфери.

Разработи се модел за изграждане **собствена база данни** с картотекирана и съхранена подробна информация за всеки случай с РЗКБ и унифициран **протокол за самоконтрол**, проследяващ всеки етап от лечението на пациента. Смисълът на неговото създаване е опит да се сведат до минимум всякакви пропуски, грешки или забавяне на лечение на пациенти с РЗКБ. Предлага се неговото разпространение като общовалиден стандарт за изпълнение сред всички специалисти, ангажирани с лечението на пациентите с РЗКБ. Предлага се и извършване на ежегоден анализ на всякаква медицинска документация на случайна извадка от пациенти, провели през годината лечение в съответното ЛЗ, по упоменатите в него точки.

За осъществяване на дългосрочните предложения се изисква по-мощна подкрепа с участие на медии, ангажиране внимание на здравни и пациентски организации, фармацевтични компании, министерство на здравеопазване и други политически инстанции. Реализацията им и популяризиране сред населението, изисква финансиране на рекламни проекти, кампании и разходи по организация на профилактични прегледи. За ангажиране на общественото внимание е нужно постоянство и повтаряемост във времето на събития от този характер.

## V. ИЗВОДИ

### 1. Изводи по задача №1

- **Заболяемостта от невроендокринен карцином на кожа и кожен меланом е сравнително ниска**, което може да се дължи на особености в разпространението на тези заболявания в България, но много вероятно е причината да е свързана и с неточното им диагностициране и като резултат – класифицирането им към други групи кожни тумори.
- **Преживяемостта** на пациентите с карцином на кожни придатъци, Kaposi сарком и невроендокринен карцином на кожа е сходна в държавите от региона, но **значително по-ниската** преживяемост от **кожен меланом** насочва към сериозни проблеми в лечението и проследяването на пациентите през анализирания период, които е важно да бъдат обсъдени и своевременно отстранени.
- **Тенденции в заболяемостта** от РЗКБ в България и Европа показват **увеличаване** при всички разглеждани диагнози

### 2. Изводи по задача №2

2.1 Идентифицираха се **пет ЛЗ**, в които най-често е провеждано лечението на пациенти с РЗКБ, които биха могли да претендират за експертни центрове при отстраняване на установените пропуски.

2.2 Оценен е обема дейност на болниците като фактор, влияещ върху преживяемостта на пациентите с РЗКБ -**пациентите, лекувани в болниците с малък обем дейност имат 12 % по-висок риск от смърт**. По отношение на диагнозата, пола и възрастовите групи не се наблюдават съществени различия между двете групи ЛЗ – с голям или с малък обем дейност

2.3 **Анализира се за първи път степента на централизация** на лечението на РЗКБ в България. Резултатите показват ниска степен на централизация на лечението, която е **50% или по-ниска**. (Най-ниска по отношение на хирургичното лечение и най-висока за лъчелечение.)

### 3. Изводи по задача №3

3.1 Разработиха се и се формулираха **критерии за експертен център** за РЗКБ

3.2 **Пилотното тестване** показва сериозни пропуски по отношение на

- диагностиката и стадиране на РЗКБ
- забавяне на времето до поставяне на морфологична диагноза
- качество и пълнота на патоанатомичните доклади
- хирургично лечение
- забавяне времето до започване на адювантно лечение
- достъп на пациентите до мултидисциплинарни екипи

3.3 Формулираха се **препоръки и предложения** за подобряване качеството на медицинското обслужване на пациентите с РЗКБ в идентифицираните проблемни области.

## **V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящото проучване оценихме значимостта на РЗКБ в България и анализирахме факторите, които оказват влияние върху преживяемостта на пациентите, включително обема дейност на ЛЗ, в които те са провели лечение. Установихме, че рискът от смърт е по-висок за пациентите, лекувани в ЛЗ с малък обем дейност, което ни мотивира да разработим и приложим критерии за оценка качеството на медицинското обслужване на пациентите в РЗКБ. По време на пилотното проучване, което проведехме, прилагайки тези критерии, идентифицирахме проблемни области, за които предложихме система от мерки за отстраняване на пропуските и подобряване на грижата за пациентите. Уверени сме, че ЛЗ, в които тези мерки се приложат, ще могат да предоставят по-качествено медицинско обслужване на пациентите с РЗКБ, поради което препоръчваме тяхното използване.

## **VI. ПРИНОСИ**

### **1. Научни приноси**

- 1.1 Анализирана е значимостта на РЗКБ в България
- 1.2 Оценен е обема дейност на болниците като фактор, влияещ върху преживяемостта на пациентите с РЗКБ

### **2. Приложни приноси**

- 3.3 Разработен и тестван е протокол за събиране на данни за пациенти с РЗКБ с цел оценка качеството на медицинските грижи за тях.
- 2.2 Предложени са критерии за експертен център за РЗКБ и са тествани с извадка от пациенти. По създадения модел се препоръча регулярно тестване в ЛЗ, лекуващи РЗКБ, за проверка качеството на медицинско обслужване в тях
- 2.3 В рамките на пилотното тестване са разработени и приложени и няколко нови индикатори

### **3. Научно-приложни приноси**

- 3.1. Идентифицирани са предизвикателства при диагностиката и лечението на пациенти с РЗКБ и са предложени мерки за преодоляването им.
  - 3.1.1. Разработи се стратегия от краткосрочни, средносрочни и дългосрочни действия за подобряване диагностичната и лечебна дейност в боничните заведения, лекуващи РЗКБ и повишаване информираността на обществеността, включваща и протокол за самоконтрол на ЛЗ.
  - 3.1.2. Предложи се извършване на ежегодна самопроверка и анализ качеството на дейност във всяко ЛЗ, обслужващо РЗКБ, по модел на разработения от нас протокол за самоконтрол.
  - 3.1.3. Предложи се ежегодно организиране на срещи между специалистите от идентифицираните ЛЗ, лекуващи РЗКБ, с цел обмен на клиничен опит, дискусии по съществуващи проблеми и разработване на клинични ръководства, както и обучение на ОПЛ и дерматолози от различни ЛЗ.



## **VII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Studia Oncologica, Обзори по онкология - Сарком на Капоши - И. Гаврилова, К. Киров - год. V, бр2, 2013г., стр. 51-68
2. Значимост на редките злокачествени кожни болести в България: резултати от проекта RARECARENet - И. Гаврилова, Н. Димитрова – сп. Онкология 2017г.
3. (под печат)
4. Модели на терапевтично поведение и степен на централизация на лечението при редки кожни злокачествени болести в България - И.Гаврилова, Н. Димитрова - сп. Онкология 2017г. (под печат)
5. Има ли разлика в прогнозата за пациентите с редки злокачествени кожни болести, провели лечение в болници с различен обем дейност – популационно проучване в България за диагностицираните през периода 2005 - 2013г. И. Гаврилова, Н. Димитрова - сп. Онкология 2017г. (под печат)
6. Карциноми с произход от кожните аднекси като част от РЗКБ в България - разпространение, диагностика и лечение И. Гаврилова, К. Киров, Н. Димитрова сп. Онкология 2018г. (под печат)
7. Меркел клетъчен карцином - И.Гаврилова, К. Киров, Н. Димитрова - сп. Онкология 2018. (под печат)
8. Злокачествени тумори на кожата - Малигнен меланом - К. Киров, И. Гаврилова - Медицинска Онкология. Том 2, 2018г., стр. 520
9. Злокачествени тумори на кожата - Меркелов тумор - К. Киров, И. Гаврилова - Медицинска Онкология. Том 2, 2018г., стр. 548
10. Злокачествени тумори на кожата - Сарком на Капоши - К. Киров, И. Гаврилова - Медицинска Онкология. Том 2, 2018г., стр. 554

## **УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Форум дерматолози: Пролетни Варненски дерматологични дни, Меланом – общ преглед И. Гаврилова 2015г.
2. Форум общо практикуващи лекари: "Първи експертен форум за общо-практикуващи лекари", Пътят на пациента с кожен меланом – експертна дискусия И. Гаврилова, 2015г.
3. Balkan Regional Expert Input Forum on Metastatic Melanoma Management in Ljubljana - Current epidemiological data and practices in melanoma management in Bulgaria Kirov K., Gavrilova I., 2015
4. Electro-immunotherapy with BCG of cutaneous in-transit melanoma metastases. Kirov K, Peycheva E, Gavrilova I. Proceedings of the 7th EADO conference, Nantes, 2011
5. Predictability of the true sentinel node's anatomic localization. Kirov K, Gavrilova I. Proceedings of the conference "Perspectives in Melanoma XIV", 17-18 September 2010, Amsterdam
6. Immune mapping of the sentinel lymph nodes in melanoma patients. Kirov Kr, Gavrilova I. Proceedings of the 7th World Congress of Melanoma and the 5th EADO conference, Vienna, 2009