

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 ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МЕКОТКИВНИ САРКОМИ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН СТРОМАЛЕН ТУМОР (ГИСТ)

Член 1

Со ова упатство се утврдува начинот на дијагноза, третман и следење кај мекоткивни саркоми и гастроинтестинален стромален тумор.

Член 2

Начинот на дијагноза, третман и следење кај мекоткивни саркоми и гастроинтестинален стромален тумор е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагноза, третман и следење кај мекоткивни саркоми и гастроинтестинален стромален тумор, 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 дијагнозата, 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. 07-10067/1

17 октомври 2014 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МЕКОТКИВНИ САРКОМИ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН СТРОМАЛЕН ТУМОР (ГИСТ)

МЗД Упатство
10.2012

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризикот
- Третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на мекоткивни саркоми во Европа е 4-5/100000 годишно. ГИСТ се ретки тумори со инциденца 1.5/100000 годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Потребен е мултидисциплинарен пристап кој вклучува радиолог, хирург, патолог. Главен дијагностички пристап е MRI (магнетна резонанца) и СТ (компјутеризирана томографија) кај ретроперитонеални саркоми. Следен чекор е ексцизиона биопсија за суперфициелни тумори помали од 5cm или мултипли "core" биопсии. "Frozen section" техника и аспирациона биопсија не се препорачува. Хистолошката дијагноза треба да биде според World Health Organisation (WHO) класификација 2002. Степенот на малигнитет треба да биде наведен, бидејќи има прогностичка вредност, кога е можно и митотскиот индекс. Исто така, туморската локализација, големина и длабина и опис на туморските маргини (проценка на статусот на маргините во однос на околното ткиво) треба да се наведени. Хистопатолошката (ХП) дијагноза вклучува морфологија, имунохистохемија и молекуларна патологија, особено ако дијагнозата не е сигурна. Ако е спроведен предоперативен третман, патологот мора да даде проценка на хистолошкиот одговор на туморот.
- Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) - ХП дијагноза се заснова на морфологија и имунохистохемија- CD117 (протеин енкодиран од KIT ген) и/или DOG1 (протеин независен од мутациониот статус). 5% се CD117 негативни. Митотскиот индекс е прогностички фактор. Мутационите анализи вклучуваат KIT и PDGFR гени, ја потврдуваат дијагнозата, имаат предиктивна вредност за сензитивноста на молекуларно таргетираната терапија и се стандардна пракса за овој тип на тумори.
- Специфични типови на ситноклеточни топчести тумори (екстра-коскен Ewing sarcoma, ембрионален rhabdomyosarcom) се идентификуваат со имунохистохемиски и со цитогенетски испитувања и се третираат соодветно.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Физикален преглед и соодветни радиографски испитувања. За исклучување на белодробни метастази се препорачува КТ на белите дробови кај операбилни пациенти.
- За одредување на стадиуми според American Journal committee on Cancer (AJCC) 2002 систем на класификација, туморската големина се категоризира како мал тумор (< 5 cm T1) или голем (> 5 cm. T2). Се дополнува со информацијата за локализацијата (површен Та

или длабок Тб) и хистолошкиот стадиум, користејќи кој било од системите за градација (G1-4/G1-3 или низок/висок), како и другите потребни параметри како што е покажано во Табела 1.

- Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) – прогностички фактори се митотички индекс, туморската големина и туморската локализација (гастричните имаат подобра прогноза од тенкоцревните и ректални тумори). Хируршките маргини и туморската руптура се дополнителни фактори. Бидејќи највеќе релапси ги афектираат црниот дроб и перитонеумот СТ (компјутеризирана томографија) на абдоменот и на малата карлица се потребни за одредување на стадиумите и за следење.

Табела 1. АЈСС TNM систем на класификација (7)

Стадиум	Примарен тумор	Лимфни јазли	Дистантни мс	Градус
IA	T1a/b	N0/x	M0	G1-2
IB	T2a/b	N0/x	M0	G1-2
IIA	T1a/b	N0/x	M0	G3-4
IIB	T2a	N0/x	M0	G3-4
III	Секое T	N1	M0	Секое G
IV	Секое T	Секое N	M1	Секое G

ТРЕТМАН

Лекување на локализирана болест

- Хируршки третман со широка ексцизија и негативни маргини (R0), што значи отстранување на туморот со дел од нормално ткиво околу него. Тоа зависи и од присуството на анатомски бариери, како мускулни фасции, периост и епинеуриум.
- Оперативниот третман е следен со радиотерапија кај тумори G2/G3, длабоки повеќе од 5цм (IV, B), радиотерапија се применува во селектирани случаи G1/G3 суперфициелни тумори поголеми од 5 цм и G1 длабоки тумори помали од 5цм (II, B). Радиотерапија не се применува во случај на вистинска компартмант ресекција на туморот, вклучен во неа (IV,B). Радиотерапија се спроведува со најдобра достапна техника, 50-60Гу, фракција 1.8 – 2 Гу, со опционален буст до 66Гу, во зависност од презентацијата на туморот и од квалитетот на оперативниот третман.
- Адјувантна хемотерапија не е стандарден третман, но може да го одложи локалното и дистантно метастазирање кај пациенти со висок ризик (III,C). Хемотерапија не се користи кај хистолошки типови кои се резистентни.
- Реоперација во референтни центри во случај на R1/R2 позитивни маргини ексцизија, со евентуална преоперативна терапија ако адекватни маргини не може да се постигнат или хирургијата е мутилантна. Радиотерапијата ја следи маргиналната R1/R2 ексцизија.
- Кај нересектибилни тумори можности се хемотерапија и/или радиотерапија (III,A), ако туморот е ограничен на екстремитет изолирана хипертермична перфузија на екстремитет со melphalan или tu necrosis factor alfa (III,A) или регионална хипертермија, комбинирана со хемотерапија (I,B).
- Метастази во регионални лимфни јазли треба да се разликуваат од мекоткивни метастази кои ги вклучуваат лимфните јазли. Се применува хируршки третман со широка ексцизија, следено со адјувантна радиотерапија и адјувантна хемотерапија за сензитивни хистолошки типови (IV,B). Хемотерапија се дава како преоперативен третман барем делумно (III,B).
- Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ) – стандарден третман е комплетна широка ексцизија со R0 ресекциони маргини без дисекција на клинички негативни лимфни јазли. Адјувантен третман со Imatinib (400мг дневно) за 3 години е асоцирано со поголем слободен интервал без болест и вкупно преживување, утврдено во рандомизирани студии, споредено со 1 година адјувантен третман кај пациенти со висок ризик (I,A). Поголема доза (800мг дневно) се дава кога има егзон 9 KIT мутација кај напреднат гист или дури и како адјувантна за овој генотип.

Лекување на метастатска болест

- Метакрона ресектибилна пулмонална болест без екстрапулмонална манифестација се оперира (IV,B) со претходно направена абдоминална СТ, скен на скелетот или PET за да се утврди дека се работи за изолирана пулмонална болест. Хемотерапија може да се даде како опција или се дава преоперативно за да се процени одговорот и да се модулира третманот. Ако пулмоналните метастази се синхрони, во отсуство на екстрапулмонална болест стандарден пристап е хемотерапија (III,B). Екстрапулмонална метастатска болест се третира со хемотерапија (I,A).
- Стандардната хемотерапија се базира на антрациклини како прва линија (I,A). Нема формална потврда дека мултиагенс хемотерапијата е супериорна над хемотерапијата со doxorubicin во смисол на вкупно преживување. Сепак, мултиагент хемотерапија со соодветна доза антрациклини и ifosfamid со уропротектор uromitexan е третман на избор. Кај ангиосаркоми taxani се алтернативна опција (III,B). Dacarbazine, doxorubicin е опција за прва линија хемотерапија кај леомиосарком. Imatinib е стандардна терапија за дерматофибросарком ако нема можност за немутилантен хируршки третман или метастатска болест.
- По неуспехот со антрациклини или неможност да се искористат тие, можат да се применат следниве критериуми – ifosfamid ако претходно не е користен или високи дози 14gr /m² ако е веќе претходно даден. Trabectedine втора линија (II,B) за напреднати претходно третирани тумори се покажал ефективен, особено кај леомиосаркоми и липосаркоми (недостапен во земјата). Gemcitabine/docetaxel како втора линија хемотерапија (II,C), gemcitabine/dacarbazine како втора линија хемотерапија кај леомиосарком (II,B) или само gemcitabine.
- Рандомизирани трајали покажале беневит во слободен интервал без прогресија околу 3 месеци за pazopanib даден кај претходно третирани пациенти, освен липосарком ако е комерцијално достапен (I,B) и просечно три недели за ridaforolimus (I,C) (недостапни во земјата).
- За селектирани хистолошки типови има податок за активност на неколку молекуларно таргетираните агенси врз основа на конзистентни преклинички податоци – mTOR инхибитори, sunitinib/cediranib.
- Радиотерапија се користи како палијативен третман.
- Генерално, напреднати претходно третирани пациенти се кандидати за клинички трајали.
- Добра супортивна терапија е опција за претходно третирани пациенти со напредната болест.
- Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ) – кај локално напредната инооперабилна болест и метастатска болест imatinib е стандарден третман (III,A). Дозата е 400mg/m² дневно (I, A). Пациенти со екзон 9 KIT мутација имаат подолг слободен интервал без прогресија со повисока доза од 800mg/m² дневно (III, A). Третманот се продолжува неограничено, бидејќи прекилот е следен со брза прогресија, дури и ако лезијата била хируршки ексцидирана (II, B).

СЛЕДЕЊЕ

- Нема податоци за оптимално следење. Пациенти хируршки третирани, G2//G3 се контролираат секои 3-4 месеци првите 2-3 години, потоа два пати годишно до 5 години и потоа еднаш годишно, додека G1 се следат за локален релапс секои 4-6 месеци, ртг. или КТ во подолги временски интервали првите 3-5 години. МРИ за локален релапс и КТ за метастази овозможуваат порано откривање, но треба да се земе предвид и клиничката проценка на примарната локализација и редовни ртг контроли. Пациенти со гастроинтестинален стромален тумор со висок ризик се следат секои 3-6 месеци со МРИ или КТ 3 години за време на адјувантната терапија, по прекилот секои 3 месеци 2 години, секои 6 месеци 5 години и годишно следните 5 години. За пациенти со низок ризик МРИ или КТ секои 6-12 месеци 5 години.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37–42.
2. Soft tissue sarcoma. In American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. New York: Springer; 2002. p. 193–197.
3. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 469–483.
4. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.
5. Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 877–884.
6. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269–5274.
7. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1772–1779.
8. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600–1608.
9. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196.
10. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–2763.
11. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9829): 1879–1886.
12. Chawla SP, Staddon AP, Baker LH et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 78–84.
13. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 1096–1104.
14. Kummar S, Strassberger A, Monks A et al. An evaluation of cediranib as a new agent for alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl; abstr 10001).
15. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459–465.
16. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.7. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459–465.
18. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
19. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 739–745.

20. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480
21. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
22. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.

1. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology* 23(Supplement 7): vii92-vii99, 2012**
2. **ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii49-vii55, 2012**
3. **Нема промени во упатството до 2014 година**
4. **Упатството треба да се ажурира по 2 години**
5. **Предвидено следно ажурирање во 2016 г**

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