

MINISTERSTWO ZDROWIA
DEPARTAMENT POLITYKI ZDROWOTNEJ

Nazwa programu:

**NARODOWY PROGRAM ZWALCZANIA CHORÓB
NOWOTWOROWYCH 2006**

Nazwa zadania:

**WDROŻENIE PROGRAMU KONTROLI JAKOŚCI
W DIAGNOSTYCE NOWOTWORÓW LITYCH U DZIECI,
W SZCZEGÓLNOŚCI: MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH,
MIĘSAKÓW EWINGA, NERWIAKA ZARODKOWEGO PŁODOWEGO**

Wysokość wnioskowanych środków finansowych z budżetu Ministerstwa Zdrowia:

333 000 PLN

Zgodność założeń programu z priorytetami polityki zdrowotnej Państwa: Program jest elementem wieloletniego programu zwalczania chorób nowotworowych.

Warszawa 2006

II. STRESZCZENIE

Cel główny:

- Poprawa wyników leczenia dzieci z nowotworami litymi, w szczególności: mięsaków tkanek miękkich, mięsaków Ewinga, nerwiaka zarodkowego płodowego,

Cele szczegółowe:

- Zwiększenie wiarygodności badań patomorfologicznych w celu uzyskania pewności właściwej diagnozy poszczególnych typów nowotworów litych
- Zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia.
- zredukowanie kosztów leczenia

Elementy realizacji programu:

I etap realizacji programu – finansowanie w ramach kontraktu z NFZ.

Ośrodki onkologii dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

1. Wykonują badania diagnostyczne niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji mięsaków tkanek miękkich, mięsaka Ewinga i nerwiaka zarodkowego płodowego u dzieci, oraz prowadzą kompleksowe leczenie tych nowotworów.
2. Zgłaszają do Centralnej Bazy danych wszelkie zdarzenia (nawroty, zgony, drugie nowotwory).
3. Regularnie przesyłają do Centralnej Bazy formularze dotyczące rozpoznania, odpowiedzi na leczenie, randomizacji, leczenia i toksyczności.
4. Przesyłają do Centralnej Bazy aktualne dane, dotyczące follow-up na koniec każdego roku kalendarzowego.

II etap realizacji programu – finansowany w ramach programu przez MZ

Ośrodki dokonujące centralnej weryfikacji wyników

Wykonują badania preparatów bioptycznych przesłanych przez jednostki realizujące I etap programu w celu przeprowadzenia weryfikacji pierwotnych rozpoznań patomorfologicznych.

III etap realizacji programu – finansowany w ramach programu przez MZ

Ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych

1. Prowadzi bazę danych o wszystkich zdiagnozowanych pacjentach z nowotworami litymi, rejestrując na bieżąco informacje na temat wszelkich rozbieżności pomiędzy wynikami patomorfologicznymi pierwotnymi i uzyskanymi w ośrodku weryfikującym.
2. Rejestruje dane dotyczące niekorzystnych zdarzeń, objawów toksycznych i uzyskiwanych efektów leczniczych w ocenianych nowotworach litych.

Środki planowane na realizację programu 333 000 PLN

Spodziewane efekty i korzyści wynikające z potencjalnego wdrożenia programu:

- Zmniejszenie liczby błędów diagnostycznych, zwiększenie precyzji klasyfikacji poszczególnych pacjentów do grup ryzyka.
- Poprawa efektywności leczenia.
- Obniżenie toksyczności i kosztów leczenia.
- Uzyskanie bazy danych o wszystkich pacjentach z rozpoznaniem nowotworów litych

III. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU/OKREŚLENIE POTRZEBY

Mięsaki tkanek miękkich są trzecią co do częstości występowania grupą guzów w onkologii dziecięcej, obejmującą ponad 20 podtypów, różniących się pod względem histologicznym i biologicznym. Większość z nich należy do grupy rhabdomyosarcoma (RMS). Drugim co do częstości występowania podtypem są: pozakostny mięsak Ewinga (EES) i obwodowe guzy neuroektodermalne (PNET). W Polsce rocznie rozpoznaje się mięsaki tkanek miękkich u ok. 90 dzieci, mięsaki Ewinga u ok.20-30 dzieci, nerwiak zarodkowy płodowy u ok. 60 dzieci. Ogółem nowotwory drobnookrągląkomórkowe są rozpoznawane w Polsce u ok.200 dzieci rocznie. Obejmują one szereg różnych podtypów histopatologicznych nowotworów, jak to przedstawiono w poniższej tabeli. Mięsaki tkanek miękkich u dzieci i młodzieży stanowią trudną diagnostycznie grupę nowotworów. W rozpoznaniu różnicowym tych guzów należy zawsze brać pod uwagę rozrosty nienowotworowe oraz zmiany charakteryzujące się agresywnym miejscowym wzrostem jak na przykład fibromatozy. Ponadto różne histogenetycznie guzy z tej grupy charakteryzują się bardzo dużym podobieństwem morfologicznym w badaniu rutynowym H&E i określane są wspólną nazwą : guzy drobnookrągląkomórkowe i co bardzo ważne nowotwory te posiadają potencjalną zdolność wielokierunkowego różnicowania się.

Rozpoznanie histopatologiczne:		
<input type="checkbox"/> Rhabdomyosarcoma (<i>RMS</i>)	<input type="checkbox"/> Fibrocytoma malignom (<i>MFH</i>)	<input type="checkbox"/> Neurofibrosarcoma (<i>NFS</i>)
<input type="checkbox"/> RMS alveolare (<i>RMA</i>)	<input type="checkbox"/> Leiomyosarcoma (<i>LMS</i>)	<input type="checkbox"/> Fibrosarcoma (<i>FS</i>)
<input type="checkbox"/> RMS embrionale (<i>RME</i>)	<input type="checkbox"/> Sarcoma vasculare (<i>SV</i>)	<input type="checkbox"/> congenitale
<input type="checkbox"/> Inne: _____	<input type="checkbox"/> mięsak tkanek miękkich alveolarny (<i>AWTS</i>)	<input type="checkbox"/> non- congenitale
<input type="checkbox"/> Sarcoma synoviale (<i>SS</i>)	<input type="checkbox"/> Liposarcoma (<i>LPS</i>)	<input type="checkbox"/> Chondrosarcoma
<input type="checkbox"/> jednofazowy	<input type="checkbox"/> Sarcoma clarocellulare	<input type="checkbox"/> mesenchymale (<i>MCS</i>)
<input type="checkbox"/> dwufazowy	<input type="checkbox"/> złośliwy guz rhabdoidalny	<input type="checkbox"/> mięsak tkanek miękkich
<input type="checkbox"/> bliżej nieokreślony	<input type="checkbox"/> Sarcoma epithelioidale (<i>ES</i>)	<input type="checkbox"/> niezróżnicowany (<i>UDS</i>)
<input type="checkbox"/> pozakostny mięsak Ewinga (<i>EES</i>)		<input type="checkbox"/> niesklasyfikowany (<i>UKS</i>)
<input type="checkbox"/> PNET/MPNT (<i>PNET</i>)		<input type="checkbox"/> Fibromatoza
<input type="checkbox"/> inne: _____		

IV. UZASADNIENIE

W celu zwiększenia szans na wyleczenie dla dzieci z nowotworami drobnokrągłokomórkowymi, konieczna staje się uzyskanie pewności co do prawidłowego rozpoznania typu histologicznego nowotworu. Rokowanie dla pacjentów ze zlokalizowanymi guzami, leczonych wg protokołów CWS, uległa w ciągu ostatnich 20 lat znacznej poprawie. Osiągnięto EFS ok. 70%. W przeciwieństwie do tego, szanse na przeżycie wśród pacjentów w stadium IV są nadal małe (EFS ok. 10-15%). Pacjenci ci stanowią około 20% spośród całkowitej liczby zgłoszonych do programu CWS (studia CWS-81, -86, -91).

Czynnikami niekorzystnymi prognostycznie u 119 pacjentów w stadium rozsiały choroby w studiach CWS-81, -86 i -91, były:

1. wiek (niekorzystnie: >10 lat)
2. histologia: *RMS alveolare*
3. więcej niż jedno ognisko przerzutowe i/lub zajęcie kości lub szpiku kostnego.

Pacjenci w stadium IV bez czynników ryzyka mieli prawdopodobieństwo uzyskania EFS (*Event-free survival*) 31%; z jednym czynnikiem ryzyka 22% i z ponad dwoma czynnikami ryzyka 2% ($p < 0.0001$). Wskaźnik 3-letniego EFS dla 72 pacjentów z zajęciem kości/szpiku kostnego w studiach CWS-81-91 wynosił 9%.

Inne współpracujące grupy uzyskały podobne wyniki. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wśród pacjentów w stadium IV w *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study* (studia IRS I, II i III) wynosił pomiędzy 20 a 30%. Ani wzmocnienie konwencjonalnego dawkowania leków, ani terapia dużymi dawkami, nie przyniosły istotnych zmian.

Niezwykle istotne staje się prawidłowe określenie typu histologicznego nowotworu i dostosowanie terapii do cech biologicznych komórek nowotworowych.

Program proponuje nową strategię postępowania diagnostycznego w nowotworach drobnokrągłokomórkowych u dzieci opartą na weryfikacji uzyskanego z materiału

bioptycznego rozpoznania patomorfologicznego poprzez ponowną ocenę przez drugi ośrodek patomorfologii. Doświadczenia wielu krajów europejskich, które wprowadziły taki system wskazują, że zmniejsza to ryzyko błędów diagnostycznych, a równocześnie zwiększa precyzję klasyfikacji poszczególnych pacjentów do grup ryzyka. Wszystkie ośrodki diagnozujące te nowotwory oraz dokonujące weryfikacji badań powinny przestrzegać poniższych zasad.

Cechy mięsaków wieku rozwojowego jednoznacznie wskazują na konieczność pobierania wielu wycinków z guza. Należy przyjąć, iż liczba wycinków z guza pobrana do dalszych badań mikroskopowych nie powinna być mniejsza niż liczba centymetrów stanowiących największy wymiar guza.

Należy dążyć do stworzenia możliwości zabezpieczenia fragmentu guza (nieutrwalonego) do dalszych badań molekularnych.

Guzy o większych wymiarach niż dwa centymetry powinny być sfotografowane i rozcięte (nacięte), aby cała masa nowotworu została utrwalona.

Ocena makroskopowa guza powinna obejmować ocenę powierzchni martwicy (do 10%, 10- 50%, powyżej 50%) do powierzchni całego nowotworu. Konieczna jest także informacja, czy zastosowano chemioterapię indukcyjną w ocenianym przypadku.

W rozpoznaniu mikroskopowym guza należy także ocenić pole powierzchni martwicy w ocenianych preparatach (zgodnie z zasadą podaną powyżej dla oceny makroskopowej).

Badanie histopatologiczne mięsaka powinno, a w przypadkach guzów drobnookrągłokomórkowych musi być wzbogacone o panel badań immunohistochemicznych oraz jeśli to możliwe w uzasadnionych przypadkach o badanie molekularne.

Podstawowy panel do diagnostyki różnicowej powinien składać się z następujących przeciwciał : Vimentyna, NSE (Neuron Specific Enolase), NB84 (Neuroblastoma marker), MIC-2 (CD99), Rhabdomyocarcinoma Marker (MyoD1 lub/i Myf-4 (Myogenin), Desmin, SMA (Smooth Muscle Actin), MC (Multi-Cytokeratin) i LCA (Leucocyte Common Antigen).

Panel uzupełniający powinien obejmować Endothelial Cell Marker (CD34), białko S-100 (S-100 Protein), Bcl-2, Epithelial Membrane Antygen (EMA), MSA, Alk-1, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Neurofilament 68kD (NF), produkt genu Wt1, c-kit (CD119), CD1a. W uzasadnionych przypadkach np. podejrzenia postaci sarkomatycznej ziarnicy złośliwej powinien być wzbogacony o przeciwciała

niezbędne do diagnostyki rozrostów układu chłonnego (CD3, CD20, CD10, CD15, CD30, CD43, CD45RO, CD68, Bcl-6, Cell Cycle Proliferation Marker (Ki-67).

W diagnostyce guzów pochodzenia synowialnego duże znaczenie ma badanie cytogenetyczne polegające na określeniu translokacji 9(X;18), a t(11;22) w prymitywnych guzach pochodzenia nerwowego (Swing sarcoma/pPNET). Określenie obecności translokacji t(2,13) i t(1,13) w guzach pochodzenia mięśniowego (mięśaki prążkowanokomórkowe-Rhabdomyosarcoma) ma jedynie znaczenie uzupełniające.

Ostateczne rozpoznanie mięsaka wieku rozwojowego powinno być określone zgodnie z najnowszymi klasyfikacjami kliniczno-patologicznymi wskazanymi przez SIOP i WHO.

Zakłada się, że w efekcie realizacja programu może doprowadzić do:

- Zmniejszenia liczby błędów diagnostycznych, zwiększenia precyzji klasyfikacji poszczególnych pacjentów do grup ryzyka.
- Poprawy efektywności leczenia.
- Obniżenia toksyczności i kosztów leczenia.
- Uzyskania bazy danych o wszystkich pacjentach z rozpoznaniem nowotworów litych

V. OPIS PROGRAMU

Cel główny:

- Poprawa wyników leczenia dzieci z nowotworami litymi, w szczególności: mięsaków tkanek miękkich, mięsaków Ewinga, nerwiaka zarodkowego płodowego poprzez
 - Weryfikację wyników badań patomorfologicznych wycinka guza
 - Zwiększenie wiarygodności badań patomorfologicznych w celu uzyskania pewności właściwej diagnozy poszczególnych typów nowotworów litych

Cele szczegółowe:

Poprzez dostosowanie intensywności leczenia do indywidualnej oceny pacjentów

- zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia,
- zredukowanie kosztów leczenia.

Elementy realizacji programu:

I etap realizacji programu finansowany w ramach kontraktu z NFZ.

Ośrodki onkologii dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

1. Wykonują niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji nowotworów litych u dzieci badania diagnostyczne, w tym patomorfologiczne zgodnie z podanymi powyżej zasadami.
2. Przesyłają preparaty do powtórnej weryfikacji w wytypowanych ośrodkach patomorfologii realizujących II etap programu.
3. Zgłaszają do Centralnej Bazy Danych wszelkie zdarzenia (nawroty, zgony, drugie nowotwory).
4. Przesyłają do Centralnej Bazy dane dotyczące wszystkich rozbieżności pomiędzy wynikiem pierwszego badania patomorfologicznego, a badaniem weryfikującym.

II etap realizacji programu

Ośrodki dokonujące centralnej weryfikacji wyników – finansowany przez MZ.

Wykonują zgodnie z przedstawionymi powyżej zasadami weryfikujące badania preparatów przesłanych przez jednostki realizujące I etap programu i dokonują analizy wyników badań.

III etap realizacji programu - finansowany przez MZ.

Ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych

1. Prowadzi Centralną Bazę danych o wszystkich zdiagnozowanych pacjentach z nowotworami litymi, rejestruje na bieżąco informacje na temat wszelkich niekorzystnych zdarzeń, objawów toksycznych i uzyskiwanych efektów leczniczych.
2. Rejestruje wszystkie rozbieżności pomiędzy badaniem patomorfologicznym pierwotnym a weryfikującym

W celu prowadzenia i weryfikacji dokumentacji oraz prowadzenia bazy danych konieczne jest zatrudnienie Menadżera Danych w ośrodku koordynującym program.

W Polsce dotychczas takich możliwości nie było i w praktyce tylko w wyjątkowych przypadkach wyniki badań były weryfikowane w innym ośrodku.

Populacja badana:

Wszystkie dzieci z nowotworami drobnookrągłokomórkowymi w wieku poniżej 18 lat w momencie rozpoznania zdiagnozowane w ośrodkach I i II etapu realizacji programu.

Opierając się na danych epidemiologicznych, w Polsce nowotwory drobnookrągłokomórkowe rozpoznaje się u ok. 200 dzieci rocznie, należy więc przyjąć, że program będzie dotyczył takiej liczby dzieci.

Konieczna jest stała, centralna weryfikacja wyników badań patomorfologicznych tkankowych wycinków diagnostycznych. Może to być przeprowadzane w kilku, wybranych w drodze konkursu, ośrodkach w Polsce, spełniających wymagania określone w programie i z udziałem osób odpowiedzialnych za te badania w poszczególnych ośrodkach leczących. Dotychczasowe doświadczenia wyraźnie wskazują, że przy niejednoznacznym obrazie często popełniane są pomyłki skutkujące stratyfikacją chorego do niewłaściwej grupy terapeutycznej. Wskutek tego niektórzy pacjenci są leczeni niepotrzebnie zbyt intensywnie, a inni mogą otrzymać niewystarczającą terapię. Dlatego też w większości krajów Europy Zach. wprowadzono zasadę centralnej weryfikacji wyników badań.

VI. Kosztorys

Koszty ponoszone w każdym roku realizacji programu:

Koszty centralnej weryfikacji badań: 243 000 PLN rocznie, w tym:

1. Centralna weryfikacja badań cytomorfologicznych:
200 chorych x 3 badania x 40 PLN = 24 000 PLN
2. Centralna weryfikacja badań immunohistochemicznych podstawowych:
200 chorych x 7 x 80 PLN = 112 000 PLN
3. Centralna weryfikacja badań immunohistochemicznych uzupełniających :
100 badań x 320 PLN = 32 000 PLN
4. Koszty przesyłania preparatów do badań – 40 000 PLN
5. Koszty organizacji sesji weryfikacyjnych z udziałem przedstawicieli ośrodków diagnostycznych (w tym koszty podróży) 35 000 PLN

Koszty założenia i prowadzenia centralnej bazy danych: 90.000 zł rocznie w tym:

1. Koszty zatrudnienia Menadżerów Danych 12 000 PLN
2. Koszty opracowań statystycznych: 15 000 PLN
3. Koszty obsługi administracyjnej: 18 000 PLN
4. W celu prowadzenia i weryfikacji dokumentacji oraz prowadzenia bazy danych konieczne jest zatrudnienie Menadżera Danych w ośrodku prowadzącym centralna Bazę Danych.
5. Koszty oprogramowania i materiałów do prowadzenia bazy 18 000 PLN.
6. Koszty podróży 27 000 PLN.

Ogółem koszt programu:

333.000 zł rocznie.

VII. Realizatorzy Programu

- Ośrodki onkologii dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz wymogi określone w programie.
- Ośrodek prowadzący Centralną Baza Danych, spełniający standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz wymogi określone w programie.

Wymogi dla ośrodków realizujących:

- I etap programu - diagnozowanie i leczenie dzieci z nowotworami litymi zgodnie z programami Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych.
- II etap programu – wykonywanie centralnej weryfikacji danych.
- III etap programu - ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych.

Kryteria wyboru w procedurze konkursowej realizatorów II i III etapu programu.

VIII. Kontynuacja działań podjętych w programie.

- możliwość kontynuacji zadań przewidzianych w programie przez inne jednostki, po zakończeniu okresu objętego finansowaniem z budżetu MZ,
- możliwość powtórnego wykorzystania programu.