

IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC

*APROBAT
prin Ordinul IMSP IO
nr. 158 din 09.09.2024*

TUMORILE MALIGNNE ALE OASELOR

**Protocol clinic instituțional
(ediția II)**

PCI - 183

Elaborat în baza Protocolului Clinic Național, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 535 din 18.06.2024 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tumorile maligne ale oaselor”, ediția II

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
PREFAȚĂ.....	7
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A.1. Diagnosticul	7
A.2. Codul bolii.....	7
A.3. Utilizatorii:.....	8
A.4. Obiectivele protocolului.....	8
A.5. Elaborat: 2013	8
A.6. Revizuit	8
A.7. Următoarea revizuire: 2029	8
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:.....	8
A.9. Definițiile folosite în document.....	9
A.10. Generalități.....	10
A.11. Informația epidemiologică	10
B. PARTEA GENERALĂ	12
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (CCD IMSP Institutul Oncologic)	12
B.5. Nivel de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic).....	13
C. ALGORITMII DE CONDUITĂ.....	16
C.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu tumori maligne ale oaselor	16
C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor	17
C.2.1. Clasificare.....	17
C.2.1.1. Clasificarea histologică a tumorilor maligne ale oaselor	17
C.2.1.2. Stadializarea tumorilor maligne ale oaselor	18
C.2.2. Factorii de risc	20
C.2.3. Conduita pacientului cu tumori maligne ale oaselor.....	20
C.2.3.1. Anamneza	21
C.2.3.2. Manifestările clinice	21
C.2.3.3. Investigații paraclinice	22
C.2.3.4. Tratamentul.....	23
C.2.3.4.1. Terapia analgică.....	23
C.2.3.4.2. Tratamentul chirurgical	25
C.2.3.4.3. Pregătire preoperatorie	25
C.2.3.4.4. Procedee chirurgicale	25
C.2.3.4.5. Conduita perioperatorie.....	25
C.2.3.4.6. Tratamentul medical.....	26
C.2.3.4.7. Tratamentul radioterapic	30
C.2.3.5. Supravegherea	32
C.2.3.6. Dispensarizarea	33
C.2.4. Complicațiile	33
C.2.5. Reabilitare.....	34
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	35
D.3 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator (CCD IMSP Institutul Oncologic).....	35
D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală spitalicească	35
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	37
ANEXE.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Tumori maligne ale oaselor.....	41

Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru Protocol clinic național „TUMORILE MALIGNNE ALE OASELOR”	42
BIBLIOGRAFIE.....	43

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Diagnostic și patogenie/biologie moleculară

- Diagnosticul trebuie să se bazeze pe o biopsie percutană cu ac gros sau o biopsie deschisă a tumorii în dependență de localizarea tumorii (coloana vertebrală, oase diafizare lungi).
- Raportul histologic trebuie să includă informații despre tipul histologic, gradul de malignitate, diferențierea, activitatea mitotică, amploarea necrozei, clearance-ul marginilor chirurgicale.

Stadializarea și evaluarea riscurilor

Examenul fizic, cu o atenție specială, a zonei respective, ganglionilor limfatici regionali, metastazelor la distanță, este obligator. În stadiile avansate sunt recomandate examinări paraclinice (USG, Radiografii, TC, RMN, PET-CT) pentru a permite evaluarea adecvată a extinderii tumorii.

Managementul tumorii locale/loco-regionale

În primul rând, trebuie luată în considerare posibilitatea efectuării operațiilor organomenajante (*limb sparing surgery*). Mărimea focarului primar al tumorii, gradul de răspândire a componentei extraosoase nu pot fi utilizate ca criterii independente pentru a decide dacă se efectuează o operație de mutilare. Rezecții osoase în prezența unei identificare minime necesare de la marginea estimată a tumorii de cel puțin 3-5 cm (cu condiția ca tumoarea să nu se răspândească în canalul medular al părții rămase a osului).

Există următoarele tipuri de operații de reconstrucție cu endoproteză oncologică:

- Operații primare standard la adulți
- Operații primare standard la copii și adolescenți
- Endoprotezarea zonelor anatomice rare
- Artroplastie de revizie.

Dacă este imposibil să se efectueze operații de conservare a organelor, este necesar să se efectueze operații de mutilare într-un volum radical. Amputația sau dezarticularea unui membru se efectuează în următoarele cazuri:

- răspândirea primară-multiplă extinsă a tumorii;
- implicarea în procesul tumoral a fasciculului neurovascular principal, care pune pericol sau dificultate majoră din punct de vedere tehnic a operațiilor de reconstrucție;
- progresia pe fondul chimioterapiei preoperatorii;
- refuzul pacientului de la operația organomenajantă;
- Indicații vitale pentru intervenția chirurgicală de urgență – dezintegrare tumorală, sângerare.

Dispensarizarea, implicații pe termen lung și supraviețuire

Dispensarizarea bolnavilor tratați:

- pe parcursul primului an după finisarea tratamentului – o dată în trei luni
- pe parcursul anului doi după finisarea tratamentului - o dată în 6 luni
- începând cu anul trei după finisarea tratamentului – o dată în an.

Investigații efectuate în dispensarizare:

- examenul fizic
- palparea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici
- radiografia cutiei toracice o dată în an (în cazul tumorilor primar răspândite, cu diferențiere joasă și tumorilor metastatice – o dată în 6 luni)
- USG organelor cavității abdominale (în cazul tumorilor primar răspândite, cu diferențiere joasă și tumorilor metastatice – o dată în 6 luni).

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	Alaninaminotransferaza
AMP	Asistență medicală primară
AMS	Asistență medicală specializată
AMSA	Asistență medicală specializată de ambulator
AST	Aspartataminotransferaza
CT	Tomografie Computerizată (Computer Tomography)
DS	Doza Sumară
ECG	Electrocardiografie
i/m	Administrarea intramusculară
i/v	Administrarea intravenoasă
IMSP IO	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
LDH	Lactatdehidrogenaza
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Mt	Metastază
p/o	Administrarea per os
PCT	Tratament polichimioterapic
Perf.	perfuzie
PET-CT	Tomografie computerizată prin emisie de pozitroni
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
RT	Tratament radioterapic
Sol.	Soluție
TA	Tensiunea Arterială
USG	Ultrasonografie
WHO (OMS)	World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății)

NIVELUL DE DOVADĂ ȘTIINȚIFICĂ ȘI GRADUL DE RECOMANDARE

Trimiterile din text au fost evaluate în funcție de nivelul lor de dovadă științifică.

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Nivel de recomandare		
Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Ilb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată

III	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	
-----	--	--

Nivele de evidență	
Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență B	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

PREFAȚĂ

Protocolul Clinic Instituțional a fost elaborat de grupul de lucru pentru elaborarea Protoalelor Clinice Instituționale din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Drept temei a servit Protocolul Clinic Național aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 535 din 18.06.2024 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tumorile maligne ale oaselor”, ediția II, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc., luând în considerație posibilitățile reale ale instituției.

Protocolul Clinic Instituțional 183 „Tumorile maligne ale oaselor” a fost discutat și aprobat la Consiliu de Calitate IMSP Institutul Oncologic și Comitetul Farmacoterapeutic al IMSP Institutul Oncologic.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Tumorile maligne ale oaselor

Exemple de diagnostice clinice:

1. *Sarcom osteogenic 1/3 distale a osului femural stâng*
2. *Chondrosarcom aripții osului iliac drept*
3. *Histiocitom fibros malign 1/3 proximale osului tibial drept*

A.2. Codul bolii (CIM 10): C 40, C 41

C 40.0 Omoplatul și oasele lungi ale membrelor superioare

C 40.1 Oasele scurte ale membrelor superioare

C 40.2 Oasele lungi ale membrelor inferioare

C 40.3 Oasele scurte ale membrelor inferioare

C 40.8 Leziuni depășind oasele și cartilagiile articulare ale membrelor

C 40.9 Oasele și cartilagiile articulare ale membrelor, nespecificate

C 41.0 Oasele craniene și ale feței

- Maxilar (superior)

- Osul orbital

Exclude: carcinomul, orice tip exceptând cel intraosos sau odontogen al: - sinusului maxilarului (C31.0) - maxilarului superior (C03.0) - osul maxilarului (inferior) (C41.1)

C 41.01 Oasele cranio-faciale

Osul:

- etmoidal

- frontal

- occipital

- orbital

- parietal

- sfenoid

- temporal

C 41.02 Oasele maxilo-faciale

Osul:

- feței NOS

- malar

- nazal

- zigomatic

Maxilar (superior)

Cornete nazale

Osul maxilarului superior

Vomer

C 41.1 Mandibula

Osul maxilarului inferior

Exclude: carcinomul, orice tip exceptând cel intraosos sau odontogen al maxilarului:

- inferior (C03.1)

- NOS (C03.9)

- superior (C03.0)

Osul maxilarului superior (C41.02)

C41.2 Coloana vertebrală

Exclude: sacrum și coccis (C41.4)

C41.3 Coaste, stern și claviculă

C41.4 Oasele pelvisului, sacrum și coccis

C41.8 Leziune depășind oasele și cartilagiile articulare: Tumoră malignă a oaselor și cartilagiilor articulare al cărei punct de origine nu poate fi clasificat la nici una din categoriile C40-C41.4

C41.9 Oase și cartilagii, nespecificate

A.3. Utilizatorii:

- CCD IMSP Institutul Oncologic (medicii oncologi, chirurghi, radioterapeuți, medicii endoscopiști, imagiști/ecoscopiști, medicii anatomopatologi/citologi);
- Institutul Oncologic (medicii chirurghi, oncologi, imagiști, radioterapeuți, oncologi medicali, anatomopatologi etc.).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului

- Ameliorarea calității examinării clinice și celei paraclinice a pacienților cu scopul diagnosticul tumorilor maligne ale oaselor
- Sporirea ratei de apreciere a riscului de deces prin tumorile maligne ale oaselor
- A implementa screening-ul radiologic persoanelor de la 20 ani până la 64 ani
- A reduce divergențele în diagnosticul pre-și postoperatoriu în tumorile maligne ale oaselor.

A.5. Elaborat: a. 2013

A.6. Revizuit: a. 2024. (aprobat prin Ordinul IMSP IO nr. _____ din _____ 2024 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic instituțional „Tumorile maligne ale oaselor”) in baza Protocolul Clinic Național aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 535 din 18.06.2024 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tumorile maligne ale țesuturilor moi”, ediția II.

A.7. Următoarea revizuire: a. 2029 in termen de până la 6 luni de la următoarea revizuire a Protocolului clinic instituțional „Tumorile maligne ale țesuturilor moi”, ediția II

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Victor Cernat</i>	d.h.ș.m., medic oncolog, șef, Departamentul diagnostic IMSP Institutul Oncologic
<i>Andrei Olaru</i>	dr.șt.med., asist. univ., Catedra Ortopedie și traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”; medic ordinator, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Ion Dascaluic</i>	d.h.ș.m., medic oncolog, Secția TPM și ALM, IMSP Institutul Oncologic
<i>Iurie Bulat</i>	d.h.ș.m., profesor cercetător, vicedirector dezvoltare în oncologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Cornelia Hăbășescu</i>	medic radioterapeut, șef, Secția oncologie radiologică III, IMSP Institutul Oncologic
<i>Inga Chemencedji</i>	medic anatomopatolog, șef, Secția anatomie patologică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Liliana Prodan</i>	șef, Secția Reabilitare, IMSP Institutul Oncologic

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
----------------------	------------------------

Catedra Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Dumitru Sofroni</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef, Catedră
Consiliul Științific al IMSP Institutul Oncologic	<i>Iurie Bulat</i> , dr.hab.șt.med, prof. cercetător, președinte
Comisia științifico-metodică de profil „Chirurgie”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Evghenii Guțu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr.hab.șt.med, prof. univ., șef, Catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr.hab.șt.med, prof. univ., șef, Catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr.hab.șt.med, prof. univ., șef, Catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al MS al RM	<i>Aurel Grosu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

A.9. Definițiile folosite în document

Osteosarcomul este o tumoră de origine mezenchimală caracterizată de producerea de osteoid sau țesut osos imatur de către celulele neoplazice.

Sarcomul Ewing este o tumoră osoasă primitivă înalt neoplazică derivată din măduva osoasă, compusă din celule mici rotunde cu rozete de origine neuroectodermală primitivă.

Factorul de risc este acel factor, acțiunea căruia crește șansa unei persoane de a se îmbolnăvi. Cumularea acțiunii mai multor factori de risc crește posibilitatea îmbolnăvirii de tumori maligne.

Screening este examinarea inițială, aplicată „în masă”, care constă în aplicarea unui ansamblu de procedee și tehnici de investigație a unei populații în scopul identificării prezumtive a unei boli, anomalii sau a unor factori de risc.

Diagnosticul este ansamblul de investigații clinice și paraclinice care au ca obiectiv definirea stării patologice a unui pacient. Diagnosticul poate fi stabilit numai de o persoană cu calificare medicală și competență recunoscută în domeniu.

Recomandabil nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

Prevenția primară, conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) este „depistarea pacienților înainte de declanșarea bolii”. Scopul principal al prevenției primare îl reprezintă diminuarea frecvenței cancerelor prin identificarea și, eventual, suprimarea factorilor de risc. Aceștia sunt foarte diverși (incluzând: modul de viață, obiceiurile alimentare, factori de mediu, profesionali, hormono-genitali și genetici) cu pondere diferită de la un individ la altul și de la o localizare canceroasă la alta (a se vedea capitolul „Prevenția cancerului”).

Prevenția secundară presupune tratamentul unor leziuni precanceroase sau cancer în stadii precoce, fără expresie clinică, a căror eradicare poate suprima evoluția spre neoplazie invazivă și metastazantă, ceea ce corespunde depistării precoce. Prevenția secundară detectează boala după debutul patogenezei și include screening-ul (diagnosticul bolii în faza asimptomatică) și depistarea precoce (diagnosticul în faza simptomelor minime de boală) și supravegherea ca scopuri ale prevenirii dezvoltării bolii spre

stadiile avansate, incurabile. Se apreciază că circa 1/3 din cancere ar fi vindecate dacă ar fi depistate precoce. Noțiunea de depistare precoce este diferită de aceea de diagnostic precoce sau screening, care semnifică descoperirea bolii asimptomatice, într-un stadiu inițial, asimptomatic.

Prevenția terțiară este definită uzual ca prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după terapia inițială cu intenție curativă prin chirurgie și radioterapie ca și tratamentul cancerelor deja avansate (invazive), dar asimptomatice sau în faza absenței complicațiilor. Aceasta ar permite o diminuare a sechelelor post-terapeutice și o scădere a nivelelor de mortalitate. Particular, în oncologie, prevenția terțiară este definită uzual prin prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după tratamentul curativ primar prin chirurgie, radioterapie. Prevenția terțiară presupune terapiile adjuvante (chimio-; radio- și hormonoterapia), cu scopul prelungirii intervalului liber de boală și eventual, la prelungirea supraviețuirii. Unii autori includ și măsurile de reabilitare care pot conduce la ameliorarea calității vieții; în termenul de prevenție terțiară; experții OMS includ menținerea calității vieții pacienților ca obiectiv a prevenției suferinței (prin durere, boală și combaterea efectelor secundare datorate tratamentului și complicațiilor) concepute de unii ca „nivelul patru” a prevenției cancerului.

Tratament paliativ semnifică îngrijirea activă a pacienților cu o boală ce avansează în continuu și nu mai răspunde la tratamentul curativ, fiind vizate durerea și alte simptome, precum și asigurarea susținerii psihologice, sociale și spirituale. Scopul principal al tratamentului paliativ este obținerea celei mai bune calități posibile a vieții pacienților și a familiilor acestora (definiția îngrijirii paliative a OMS, 1990).

Reabilitarea presupune utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități.

Kinetoterapia reprezintă totalitatea măsurilor și mijloacelor necesare pentru prevenirea, tratamentul și recuperarea medicală, utilizând ca mijloc fundamental exercițiul fizic și mișcarea.

A.10. Generalități

Varietatea formelor nozologice și polimorfismul exprimat a tumorilor de origine mezenchimală, inclusiv și a tumorilor osoase, determină complexitatea diagnosticării acestor afecțiuni. În acest context, tumorile locomotorului, în special tumorile osoase, din punct de vedere diagnostic și curativ, fac parte dintre cele mai dificile probleme ale oncologiei clinice. Caracterul complex al tumorilor locomotorului și diversitatea țesuturilor din care se pot dezvolta, condiționează interesul multidisciplinar al acestor afecțiuni, aflându-se la limita de tangență a mai multor discipline clinice (oncologie, ortopedie, neurochirurgie și radioterapie), fapt ce creează dispute majore în ceea ce ține de algoritmi de diagnostic și tratament.

A.11. Informația epidemiologică

Tumorile osoase primare sunt rare, reprezentând <0,2% din tumorile maligne înregistrate în baza de date EUROCORE [1]. În Republica Moldova incidența este de 0,7%, ceea ce constituie 32 de bolnavi primari anual. Diferite tumori au modele distincte de incidență. În structura tumorilor maligne ale oaselor pe locul întâi se plasează sarcomul osteogenic 50-60%, pe locul doi se află sarcomul Ewing, după care urmează chondrosarcomul, fibrosarcomul și altele. La unii bolnavi tumorile maligne se dezvoltă în rezultatul malignizării tumorilor benigne și proceselor pseudotumorale. Osteosarcomul și sarcomul Ewing au o incidență relativ mare în a doua decadă de viață, în timp ce chondrosarcoamele sunt mai frecvente la grupele de vârstă mai înaintate. Localizarea mai frecventă se atestă la oasele tubulare lungi, în special zonele adiacente articulațiilor mari și oasele pelviene.

Osteosarcomul este o malignitate rară de origine mezenchimală, care se caracterizează prin producerea de osteoid din celulele neoplazice [1, 2]. Este cel mai frecvent sarcom osos, cu o incidență estimată în Europa de 0,3/100.000/an [3]. Incidența osteosarcomului demonstrează o distribuție bimodală pe vârstă, cu un vârf inițial în adolescență (0,8–1,1/100.000/an în grupa de vârstă 15–19 ani), care coincide cu perioada de creștere pubertară; un al doilea vârf în deceniile a șaptea și a opta de viață reprezintă adesea o malignitate secundară sau este legat de boala Paget [3,4]. Aproximativ două treimi din tumorile primare sunt localizate în jurul articulației genunchiului, cele mai frecvente localizări fiind femurul distal, tibia proximală și humerusul proximal [5,6]. Factorii de risc pentru apariția osteosarcomului includ radioterapia (RxT) anterioară, boala Paget a osului și anomaliile genetice ale

liniei germinale asociate cu sindromul Li-Fraumeni, sindromul Werner, sindromul Rothmund-Thomson, sindromul Bloom și retinoblastomul ereditar.

Sarcomul Ewing este un sarcom cu celule rotunde marcat de o fuziune genică a factorilor de transcripție, care implică un membru al familiei FET și un membru al familiei ETS. Sarcomul Ewing este a treia cea mai frecventă tumoare primară osoasă (incidență: $\sim 0,1/100\ 000/\text{an}$) și apare cel mai frecvent la copii și adolescenți, dar este observată și la adulți [3]. Vârsta medie la diagnosticare este de 15 ani și prezintă o predominanță masculină. Cele mai frecvente locuri primare ale sarcomului Ewing sunt oasele extremităților (50%), urmate de pelvis, coaste și vertebre. Orice os poate fi potențial afectat, cu toate acestea, este posibilă și o origine a țesuturilor moi, mai ales la adulți (30% din cazuri). Sarcomul Ewing este în prezent privit ca fiind diferit de entitățile mai rare și identificate recent, cum ar fi sarcomul cu celule rotunde cu fuziuni EWSR1 non-ETS, sarcoame rearanjate CIC și sarcoame cu alterare BCOR. Dintre sarcoamele cu celule rotunde, sarcomul cu fuziuni EWSR1 non-ETS, EWSR1-NFATC2 este cea mai comună, are o puternică predominanță masculină, afectează o populație mai în vârstă și apare în principal în oase. Sarcoamele rearanjate cu CIC apar în cea mai mare parte din țesuturile moi și sunt rare în oase. Printre sarcoamele cu celule rotunde cu modificări BCOR, varianta BCOR-CCNB3 apare în principal în oase și afectează predominant pacienții pediatrici, în timp ce BCOR cu duplicare internă în tandem a fost descrisă în tumorile țesuturilor moi ale sugarului [7].

Chondrosarcomul convențional este cea mai frecventă tumoare primară osoasă la vârsta adultă (incidență: $\sim 0,2/100\ 000/\text{an}$), cu o vârstă medie la diagnostic între 30 și 60 de ani și fără predominanță de gen. Chondrosarcomul dediferențiat, chondrosarcomul mezenchimal și chondrosarcomul cu celule clare sunt subtipuri de chondrosarcom ultra-rar, cu o incidență $< 0,1/100\ 000/\text{an}$ [3]. Chondrosarcomul mixoid extrascheletal, deși inițial considerat a fi un neoplasm cartilaginios, nu prezintă diferențiere cartilaginoasă și este clasificat ca o tumoare mezenchimală cu diferențiere incertă. Acest lucru este acoperit de Ghidul de practică clinică al Societății Europene de Oncologie Medicală-Rețeaua europeană de referință pentru cancerile solide rare la adulți-Rețeaua europeană de referință pentru sindroamele cu risc de tumori genetice (ESMO-EURACAN-GENTURIS) Ghidul de practică clinică privind sarcoamele țesuturilor moi [8].

Chordoamele convenționale sunt chiar mai rare decât alte tipuri de tumori primare osoase, cu o incidență de aproximativ $0,08/100\ 000/\text{an}$ și o vârstă medie la diagnostic de 60 de ani. Există o ușoară predominanță masculină. Chordoamele dediferențiate și slab diferențiate sunt subtipuri ultra-rare [9, 10].

Tumoarea giganto-celulară a osului este o tumoare local-agresivă, care metastazează rar și reprezintă cca 5% din tumorile osoase primare, cu o incidență de $\sim 1/1\ 000\ 000/\text{an}$.

Sarcoamele osoase fusiforme/pleomorfe de grad înalt reprezintă un grup eterogen de tumori osoase maligne primare, care nu îndeplinesc criteriile histologice pentru un diagnostic de osteosarcom, chondrosarcom sau sarcom Ewing.

B. PARTEA GENERALĂ

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (CCD IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară		Standard/Obligador: Coordonarea activităților de control profilactic oncologic în vederea efectuării screening-ului profilactic al populației
2. Profilaxia secundară și terțiară	Dispensarizarea populației cu scop de evidențiere și tratament al stărilor de fon și stărilor precanceroase – factorii de risc major [II,A]. Prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după tratamentul curativ primar prin chirurgie, radioterapie.	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • consultarea bolnavilor care s-au adresat în legătură cu tumori benigne, maligne și procese pretumorale sau suspecții • tratarea în condiții de ambulator a bolnavilor cu neoplaști maligne conform recomandărilor IMSP Institutului Oncologic • organizarea spitalizării în IMSP Institutul Oncologic a bolnavilor suspecți sau cu prezența neoplaștilor maligne pentru completarea unor examene clinice și tratament • supravegherea bolnavilor cu neoplaști maligne și unele forme de procese pretumorale (<i>Casetele 29,30</i>) • organizarea spitalizării pentru tratament specializat sau simptomatic al bolnavilor cu neoplaști maligne • evidența de dispensar a bolnavilor de profil, completarea fișelor de control (f. 030-6).
3. Confirmarea diagnosticului de tumoră	<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea cât mai precoce a tacticii de tratament • Biopsia este un studiu fundamental în tratamentul 	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 8</i>)

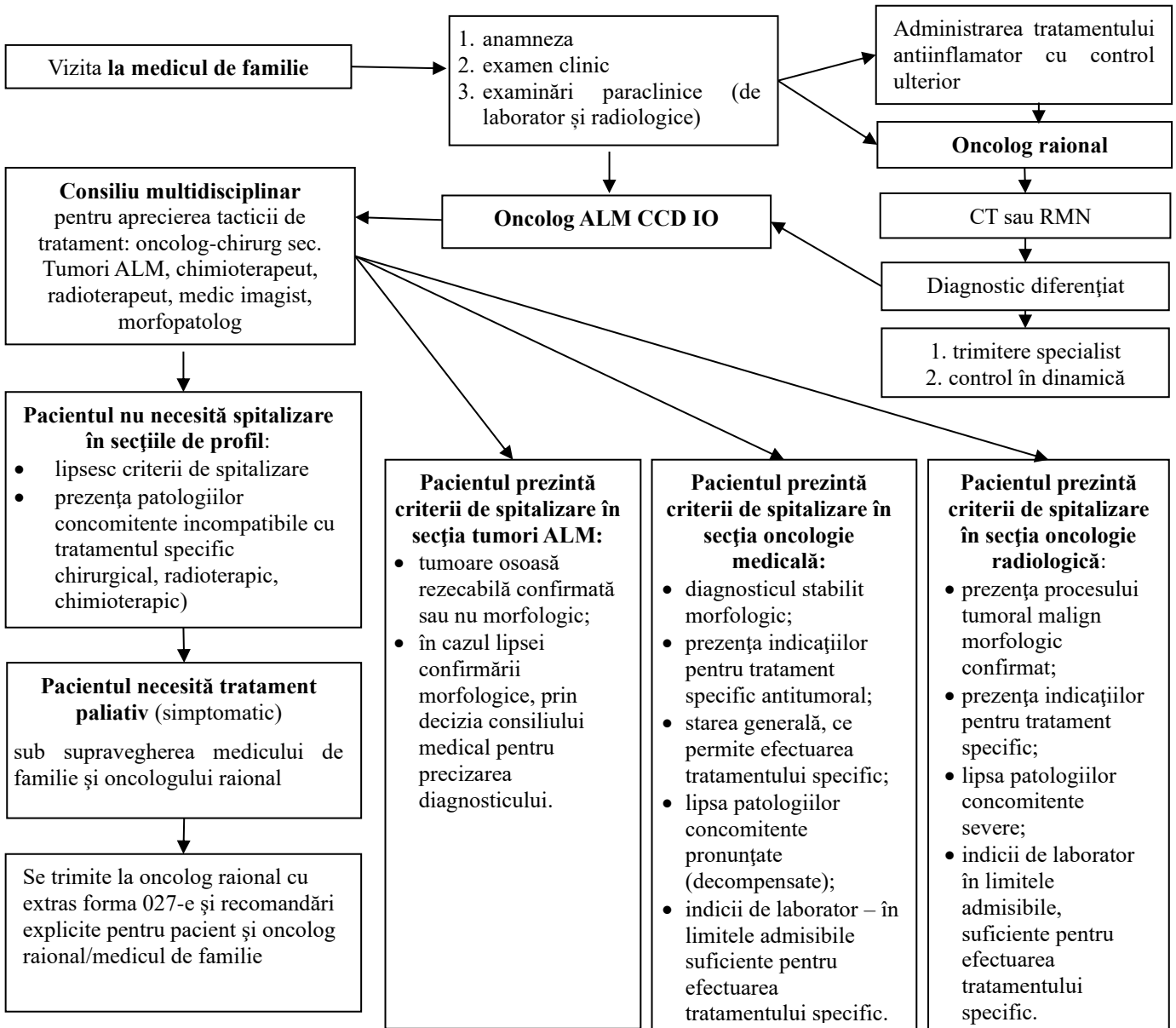
malignă a oaselor	sarcoamelor osoase, pe baza căruia se determină tactica de tratament și prognosticul vital.	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul fizic (<i>Caseta 9</i>) • Investigații paraclinice (<i>Tabelul 3</i>) • Efectuarea diagnosticului diferențial. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • PET-CT.
4. Stabilirea tacticii de tratament	Tactica de tratament al pacientului primar este elaborată de consiliu multidisciplinar (oncolog-chirurg, oncolog, oncolog radiolog, imagist, morfopatolog) [II,A].	Standard/Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții care au indicații pentru tratament chirurgical sunt consultați în mod obligatoriu de către oncolog-chirurg, care îi prezintă unui consiliu medical. În cazul când tratamentul chirurgical nu este indicat, pacientul se trimite pentru consultație la oncolog și/sau oncolog radiolog • Tactica de tratament al pacientului primar este elaborată în consiliu multidisciplinar (<i>Caseta 10, Tabelul 4</i>) • Conform deciziei consiliului pacienții sunt internați în secția de profil a IMSP Institutul Oncologic pentru tratament.
5. Tratamentul paliativ (simptomatic)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul paliativ (simptomatic) se indică pacienților cu procese neoplazice în stadii avansate, cu patologii concomitente (cardiace, hepatice, renale, neurologice etc.) incompatibile cu administrarea tratamentului specific (chirurgical, chimioterapic, radioterapic). • Scopul tratamentului paliativ (simptomatic) constă în ameliorarea temporară a stării generale și a calității vieții pacientului cu proces malign avansat. 	Standard/Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Se realizează prin conlucrarea medicului de familie și medicului oncolog/ortoped-traumatolog/chirurg • Constă în supravegherea și controlul îndeplinirii tratamentului prescris de către specialistul oncolog-ortoped și/sau medicul specialist asistență paliativă al IMSP Institutul Oncologic.
6. Supravegherea	Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul tratamentului, inclusiv prin aplicarea metodelor speciale și a corija schema tratamentului în caz de ineficacitate.	Standard/Obligator: <p>Supravegherea se va face de rând cu medicul oncolog/ortoped-traumatolog/chirurg și medicul de familie conform recomandărilor specialistului IMSP Institutul Oncologic.</p>
B.5. Nivel de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași

1. Spitalizarea		Criteriile de spitalizare: Prezența formațiunii tumorale osoase (confirmată sau nu morfologic) pentru diagnostic și tratament.
2. Confirmarea diagnosticului tumorii maligne ale oaselor, evaluarea stadiului tumorii maligne, diagnosticul diferențial.	Aprecierea cât mai precoce a tacticii de tratament. Biopsia este un studiu fundamental în tratamentul sarcoamelor osoase, pe baza căruia se determină tactica de tratament și prognosticul vital.	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 8</i>) • Examenul clinic (<i>Caseta 9</i>) • Investigații paraclinice (<i>Tabelul 3</i>) • Efectuarea diagnosticului diferențial. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • PET-CT • RMN corp integru.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul chirurgical C.2.3.4.2.	<ul style="list-style-type: none"> • Bolnavul cu tumora malignă a oaselor rezectabilă Bolnavul cu tumora malignă a oaselor pentru intervenție chirurgicală paliativă	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • Conduita preoperatorie • Intervenția chirurgicală (<i>Casetele 14,16</i>) Conduita postoperatorie.
3.2. Tratament chimioterapic C.2.3.4.6.	Prezența tumorii maligne a oaselor avansate nerezecabile sau a patologiilor concomitente cu risc anestezic major	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea schemei adecvate de tratament (în dependență de varianta morfologică, răspândirea procesului, patologii concomitente) (<i>Casetele 18, 19, 20, 21</i>) • Tratament de susținere.
3.3. Tratament radioterapic C.2.3.4.7.	Prezența tumorii maligne a oaselor nerezecabile, refuzul pacientului la tratamentul chirurgical, patologii concomitente cu risc anestezic major.	Standard/Obligador: <ul style="list-style-type: none"> • Definirea precisă a volumelor de tratat • Definirea precisă a dozei tumorale • Determinarea organelor critice • Aprecierea dozei totale și fracționarea • Tratament de susținere.
4. Externarea cu recomandări necesare		Extrasul standard/obligator va conține: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul definitiv desfășurat cu indicația numărului și rezultatului investigației morfopatologice • Rezultatele investigațiilor efectuate în staționar • Tratamentul aplicat și rezultatele tratamentului

		<ul style="list-style-type: none"> • Recomandările explicite pentru pacient • Planul detaliat al tratamentului conservativ (în caz de necesitate) și termenii de monitorizare.
5. Reabilitarea C2.5	<p>Utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Măsurile de reabilitare medicală a pacienților după tratamentul chirurgical al tumorilor maligne ale oaselor trebuie să vizeze prevenirea complicațiilor, adaptarea tuturor sistemelor organismului la condițiile noi de activitate, restabilirea performanței fizice, ar trebui să fie stabilite luând în considerație patologiile concomitente. • Următoarele măsuri de reabilitare trebuie incluse în programul de reabilitare standard/obligator: <ol style="list-style-type: none"> 1. regimul de tratament 2. metodele de reabilitare fizic 3. terapie de bază adecvată; 4. kinetoterapie 5. psihoterapie.

C. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu tumori maligne ale oaselor



C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor

C.2.1. Clasificare

C.2.1.1. Clasificarea histologică a tumorilor maligne oaselor

Clasificarea OMS a sarcoamelor nediferențiate cu celule rotunde mici ale oaselor și țesuturilor moi

9364/3 Sarcom Ewing

9366/3* Sarcom cu celule rotunde cu fuziuni *EWSRI – non-ETS*

9367/3* *CIC* -sarcom rearanjat

9368/3* Sarcom cu modificări genetice *BCOR*

Clasificarea OMS a tumorilor osoase

Tumori chondrogenice

Intermediar (agresiv local)

9220/1 Chondromatoză sinovială

9222/1 Tumora cartilaginoasă atipică

Maligne

9222/3* Chondrosarcom, gradul 1

9220/3 Chondrosarcom, gradul 2

9220/3 Chondrosarcom, gradul 3

9221/3 Chondrosarcom periostal

9242/3 Chondrosarcom cu celule clare

9240/3 Chondrosarcom mezenchimal

9243/3 Chondrosarcom dediferențiat

Tumori osteogene

Intermediar (agresiv local)

9200/1* Osteoblastom NOS

Maligne

9187/3 Osteosarcom central de grad scăzut

9180/3 Osteosarcom NOS

Osteosarcom convențional

Osteosarcom telangiectatic

Osteosarcom cu celule mici

9192/3 Osteosarcom parostal

9193/3 Osteosarcom periostal

9194/3 Osteosarcom de suprafață de grad înalt

9184/3 Osteosarcom secundar

Tumori fibrogenice

Intermediar (agresiv local)

8823/1 Fibrom desmoplastic

Maligne

8810/3 Fibrosarcom NOS

Tumori vasculare osoase

Intermediar (agresiv local)

9125/0 Hemangiom epitelioid

Maligne

9133/3 Hemangioendoteliom epitelioid NOS

9120/3 Angiosarcom

Tumori osteoclastice bogate în celule gigantice

Intermediar (agresiv local, rar metastazant)

9250/1 Tumora osoasă cu celule gigantice

Maligne

9250/3 Tumora osoasă cu celule gigantice, malignă

Tumori notocordale

Maligne

9370/3 Cordom convențional

Cordomul chondroid

9370/3 Cordom slab diferențiat

9372/3 Cordom dediferențiat

Alte tumori mezenchimale osoase

Intermediar (agresiv local)

9261/1* Displazie osteofibroasă asemănătoare adamantinomului

8990/1 Mezenchimom fibrocartilagos

Maligne

9261/3 Adamantinom al oaselor lungi

Adamantinom dediferențiat

8890/3 Leiomiiosarcom NOS

8802/3 Sarcom pleomorf, nediferențiat

Metastaze osoase

Neoplasme hematopoietice ale oaselor

9731/3 Plasmacitom osos

9591/3 Limfom malign, non-Hodgkin, NOS

9650/3 boala Hodgkin NOS

9680/3 Limfom difuz cu celule B mari NOS

9690/3 Limfom folicular NOS

9699/3 Limfom cu celule B din zona marginală NOS

9702/3 Limfom cu celule T NOS

9714/3 Limfom anaplazic cu celule mari NOS

9727/3 Limfom malign, limfoblastic, NOS

9687/3 Limfom Burkitt NOS

9751/1 Histiocitoză cu celule Langerhans NOS

9751/3 Histiocitoză cu celule Langerhans, diseminată

9749/3 boala Erdheim–Chester

9749/3 boala Rosai–Dorfman

NB! Coduri morfologice reprezintă International Classification on Diseases for Oncology (ICD-O). Comportamentul tumorii este codificat prin /0 – pentru tumori benigne; /1 – pentru tumori nespecificate, de hotar sau cu comportament neclar; /2 – pentru carcinoma in situ și gradul III de neoplazie intraepitelială; /3 – pentru tumori maligne.

C.2.1.2. Stadializarea tumorilor maligne ale oaselor

Definirea tumorii primare diferă în rândul cancerelor care apar în scheletul apendicular, trunchiului, craniu și oasele faciale, coloana vertebrală și pelvisul.

Clasificarea clinică a tumorilor maligne ale oaselor (AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017)

Caseta 2. Definirea tumorii primare (T)

Schelet apendicular, trunchi, craniu, oase faciale

Categorie T	Criterii T
T_x	tumora primară nu poate fi evaluată
T₀	nu există dovezi ale tumorii primare
T₁	tumora cu dimensiunile ≤ 8cm
T₂	tumora cu dimensiunile > 8cm
T₃	tumori discontinue la nivelul localizării osoase primare

Coloană vertebrală

Categorie T	Criterii T
-------------	------------

Tx	tumora primară nu poate fi evaluată
T0	nu există dovezi ale tumorii primare
T1	tumoră limitată la un singur segment vertebral sau la două segmente vertebrale adiacente
T2	tumoră limitată la 3 segmente vertebrale adiacente
T3	tumoră limitată la 4 sau mai multe segmente vertebrale adiacente sau la oricare segmente vertebrale neadiacente
T4	extindere în canalul medular sau în vasele mari
T4a	extindere în canalul medular
T4b	dovezi de invazie vasculară macroscopică sau trombi tumorali în vasele mari

Pelvis

Categorie T	Criterii T
Tx	tumora primară nu poate fi evaluată
T0	nu există dovezi ale tumorii primare
T1	tumor primar este limitat la un singur segment pelvian, fără extensie extraosoasă
T1a	tumoră ≤ 8 cm în dimensiunea maximă
T1b	tumoră > 8 cm în dimensiunea maximă
T2	tumoră limitată la un singur segment pelvian, cu extensie extraosoasă sau la două segmente pelviene, fără extensie extraosoasă
T2a	tumoră ≤ 8 cm în dimensiunea maximă
T2b	tumoră > 8 cm în dimensiunea maximă
T3	tumoră care se extinde la două segmente pelvine, cu extensie extraosoasă
T3a	tumoră ≤ 8 cm în dimensiunea maximă
T3b	tumoră > 8 cm în dimensiunea maximă
T4	tumoră care se extinde la trei segmente pelvine sau care trece de articulația sacroiliacă
T4a	tumora invadează articulația sacroiliacă și se extinde medial către neuroforamen sacral
T4b	tumora cuprinde vasele iliace externe sau există prezență macroscopică a trombilor tumorali în vasele mari pelviene

Caseta 3. Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
Nx	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Ca urmare a afectării foarte rare a ganglionilor limfatici în sarcoamele osoase, categoria NX poate să nu fie adecvată, iar cazurile ar trebui considerate N0 dacă nu există invazie evidentă clinică a ganglionilor
N1	Metastaze în ganglionii limfatici regionali

Caseta 4. Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță
M1a	Metastaze pulmonare
M1b	Metastaze osoase sau cu alte localizări la distanță

Tabelul nr.1 GRUPURI AJCC DE STADIU PRONOSTIC

Schelet apendicular, trunchi, craniu, oase faciale				
Stadiul IA	T₁	N₀	M₀	G1 - Gx
Stadiul IB	T ₂	N ₀	M ₀	G1 - Gx
	T ₃	N ₀	M ₀	
Stadiul IIA	T ₁	N ₀	M ₀	G2 – G3
Stadiul IIB	T ₂	N ₀	M ₀	G2 – G3
Stadiul III	T ₃	N ₀	M ₀	G2 – G3
Stadiul IVA	Orice T	N ₁	M _{1a}	Orice G
Stadiul IVB	Orice T	N ₁	Orice M	Orice G
	Orice T	Orice N	M _{1b}	
Coloană vertebrală și pelvis				
Nu există grupuri AJCC de stadiu pronostic pentru coloana vertebrală și pelvis				

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
G1	Bine diferențiat, grad scăzut
G2	Moderat diferențiat, grad înalt
G3	Slab diferențiat, grad înalt

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 5. Factorii de risc

Factori de mediu: Traumatismele sau leziunile anterioare sunt rareori incriminate, dar sarcoamele se pot dezvolta la nivelul cicatricilor tisulare rezultate în urma unei operații chirurgicale, a arsurilor, a fracturilor. Carcinogenele chimice, cum ar fi hidrocarburile policiclice, azbestul și dioxina, pot fi implicate în patogeneză.

Factori imunologici: Imunodeficiența congenitală sau dobândită, inclusiv terapia imunosupresivă, se asociază sau influențează dezvoltarea sarcoamelor.

Factori genetici: Sindromul Li-Fraumeni este un sindrom neoplazic familial, în care indivizii afectați au anomalități ale liniei germinative ale genei supresoare tumorale p53 și au o incidență crescută a sarcoamelor țesuturilor moi și a altor neoplazii, inclusiv cancer de sân, osteosarcom, tumori cerebrale, leucemie și carcinom al corticosuprarenalei. Sindromul Rothmund-Thomson - această afecțiune determină statura mică, probleme scheletale și erupții cutanate și risc crescut pentru cancerul osos. Retinoblastomul ereditar - copiii cu această formă rară de cancer a ochiului au un risc mai mare de a dezvolta osteosarcom. Exostoza multiplă - copiii cu această afecțiune moștenită, care determină formarea de tumori cartilajinoase la nivelul oaselor, au un risc crescut pentru chondrosarcom.

Factorul de creștere asemănător insulinei (IGF) tipul 2 este produs de unele sarcoame și se presupune că acționează atât ca un factor de creștere autocrin, cât și ca un factor de motilitate care promovează metastazarea. Anticorprii împotriva receptorilor IGF-1 blochează stimularea creșterii *in vitro* de către IGF-2, dar nu afectează motilitatea indusă de IGF-2. Dacă este secretat în cantități mari, IGF-2 poate produce hipoglicemie.

C.2.3. Conduita pacientului cu tumori maligne oaselor

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în Tumorile maligne ale oaselor

- Prezența tumorii maligne
- Determinarea localizării procesului
- Stabilirea răspândirii procesului
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă
- Aprecierea tacticii de tratament
- Aprecierea pronosticului

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în Tumorile maligne ale oaselor

- Anamnestice
- Examenul fizic
- Investigații de laborator și paraclinice

Radiografia cutiei toracice și zonei afectate (proiecții standard)

C.2.3.1. Anamneza**Caseta 8. Recomandări pentru culegerea anamnesticalui.**

- Debutul bolii
- Acuză dureri, preponderent nocturne și de repaos rezistente la tratamentul antiinflamator și cu analgezice non-opioide
- Tumefacții
- Fracturi spontane
- Edeme ale membrilor, elefantiazis
- Evidențierea factorilor de risc (expuneri profesionale și de mediu, traumatisme)
- Evidențierea factorului ereditar
- Administrarea tratamentului anterior

C.2.3.2. Manifestările clinice**Caseta 9. Regulile examenului fizic**

1. Inspecția (pentru depistarea prezenței formațiunii tumorale, aprecierea dimensiunilor tumorii, prezența ulcerățiilor, hiperemia zonei afectate)
2. Palparea tumorii (se apreciază mobilitatea, punctele dolore)
3. Palparea zonelor de drenare limfatică

Tabelul 2. Manifestările clinice

	Denumirea tumorii	Tabloul clinic
1.	Chondrosarcom	Afectează mai frecvent bărbații. Vârsta vulnerabilă – după 30 ani. Localizarea – oasele tubulare lungi, oase pelviene și toracice. De obicei, evoluează lent, însă se întâlnește și forma acută. Chondrosarcomul periferic – tumora cu evoluție lentă, forma ovală, consistența dură, fixată, tuberoasă, dureroasă la palpare. Simptomul de bază este apariția tumefacției cu evoluție lentă, pe parcursul evoluției apare sindromul de compresiune a nervilor sau organelor implicate. Chondrosarcomul central – ca simptom principal apare durerea, la început intermitentă și atenuată, apoi acută și permanentă, chiar și în stare de repaos. Mișcările în articulația interesată sunt limitate și dureroase. Progresarea duce la invadarea țesutului muscular. Mts apar târziu, sunt preponderent hematogene (ficat, pulmoni, creier).
2.	Osteosarcom	Se întâlnește mai mult la tineri cu preferință de gen masculin. Localizare – metafizele oaselor tubulare lungi, în primul rând – osul tibial, femural, humeral. Rareori se localizează pe omoplat, oasele pelviene și craniene. Simptomul dominant este durerea, precedată de apariția unei tumefacții osoase, la început durerea fiind intermitentă, ulterior devenind persistentă și chinuitoare. Tumefacția crește și se extinde. În regiunea tumorilor apare dilatarea venelor superficiale și crește temperatura locală. Se dezvoltă contractura în articulația interesată, bolnavul șchiopătează. Se pot produce fracturi patologice. Mts precoce în pulmoni.
3.	Osteoclastom malign	Există două forme <u>malignă primară</u> și <u>malignă secundară</u> , evoluție rapidă. Dureri acute. Creștere bruscă în volum, infiltrarea țesuturilor moi, dereglarea bruscă a funcției articulației interesate.

4.	Sarcomul Ewing	Prezintă o tumoare cu localizare osoasă și la nivelul părților moi. Vârsta vulnerabilă 10-20 ani, cu preferință de gen masculin. Localizare preponderent în osul femural și oasele bazinului. Etiologie necunoscută. Simptoamele: tumefacție la nivelul părților moi, puțin evidentă. Dureri intense, inițial intermitente. Semne de compresiune: sciatalgie, paraplegie. Simptoame sistemice: febră, transpirații, scădere ponderală, alterarea stării generale – apar în forme generalizate; în mod excepțional – fractura patologică.
5.	Reticulosarcom	Afectează copii și bătrâni, cu preferință de gen masculin. Localizare: metafizele oaselor tubulare lungi, mai rar alte oase. Metastaze regionale și la distanță. Inițial dureri intermitente, care pe măsura evoluției bolii devin constante, intense, mai mult nocturne, iradiază în articulația învecinată. Ulterior, apare tumefacție, edem în articulație cu lezarea funcției acesteia. Febră. Tumora are o consistență dură sau dur-elastică. Pot interveni fracturi patologice.

C.2.3.3. Investigații paraclinice

Tabelul 3. Etapizarea momentelor de screening și diagnosticul tumorilor maligne ale oaselor

<i>CCD IMSP Institutul Oncologic</i>	<i>Secția Tumorile pielii, melanom și ALM a IMSP Institutul Oncologic</i>
<p><i>Obligativu/Standard:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colectarea anamnezei • Inspecția • Palparea zonelor de drenare limfatică • Radiografia zonei afectate* • Radiografia cutiei toracice* • Angiografia • ECG* • Analiza generală a sângelui* • Analiza generală a urinei* • Biochimia sângelui* (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, LDH, fosfataza alcalină, calcemia)* • Indicii coagulogramei* (timpul recalcinării, timpul coagulării, indexul protrombinic și altele - în funcție de patologia concomitentă) • USG abdomenului • CT creierului • CT toracelui, abdomenului și bazin cu contrast (bilanț oncologic) • Scanarea scheletului osos • CT și/sau RMN zonei afectate • Ecocardiografia • Puncția formațiunii tumorale • Examenul citologic al punctatului • Doppler vaselor membrelor inferioare. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RMN corp integru • PET-CT. 	<p><i>Obligativu/Standard:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Colectarea anamnezei • Inspecția • Palparea zonelor de drenare limfatică • Radiografia cutiei toracice* • Radiografia zonei afectate* • ECG* • Spirometria • Analiza generală a sângelui* • Analiza generală a urinei* • Biochimia sângelui* (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, LDH, fosfataza alcalină, ionograma, etc. • Indicii coagulogramei* (timpul recalcinării, timpul coagulării, indexul protrombinic și altele - în funcție de patologia concomitentă) • Puncția tumorii* • Investigația citologică a frotiului • USG abdomenului • Ecocardiografia • CT creierului • CT toracelui • Scanarea scheletului osos* • RMN zonei afectate* • Biopsia deschisă a tumorii** cu preluarea materialului pentru examen histologic și imunohistochimic. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RMN corp integru • PET-CT.

Notă: * în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă

** se va efectua numai în condiții de staționar

C.2.3.4. Tratamentul

Aprecierea tacticii de tratament depinde de localizarea și răspândirea procesului, starea generală a pacientului și acordul pacientului.

Caseta 10. Principii generale

Măsurile terapeutice includ:

- 1) Terapia antalgică
- 2) Tratament chirurgical
- 3) Tratament radioterapic
- 4) Tratament chimioterapic
- 5) Tratament de susținere.

Tabelul 4. Tratamentul în dependență de tipul tumorii

Nr de ordine	Tipul tumorii	Tratamentul
1	Chondrosarcom	Tratament chirurgical prin amputare, exarticulație, uneori în volum mare de ½ bazin sau umăr. Radioterapia poartă un caracter paliativ.
2	Osteosarcom	Tratament chirurgical – metoda de bază: amputație în localizare la nivelul articulației; chirurgia conservativă presupune chimioterapie preoperatorie și examenul extemporaneu la gheață. Chirurgia metastazelor pulmonare este condiționată de: numărul metastazelor, tipul chimioterapiei, momentul apariției Mts (la momentul diagnosticării, la distanță de tratament inițial). În Mts solitare – tratament chirurgical se aplică imediat. În metastaze multiple – inițial se aplică tratament PCT pentru a reține diseminarea, ulterior chirurgical. Chimioterapia este eficientă în terapie adjuvantă cu RR de la 45% la 90%.
3	Osteoblastoclastom malign	Tratament chirurgical prin amputație sau exarticulație.
4	Sarcomul Ewing	Tratament chirurgical – principiul general al chirurgiei este excizia lărgită în limitele țesutului sănătos. În neoplaziile de claviculă, omoplat se efectuează intervenții chirurgicale nemutilante. În caz de localizare în vertebre se va recurge la laminectomie decompresivă. Mts solitare pulmonare se rezectează după PCT. Radioterapie este eficientă când se efectuează cu energii înalte (accelerator liniar). Doze inițiale 40-45 Gy. RT poate completa o intervenție chirurgicală neradicală. RT poate fi aplicată preoperator după PCT. Sarcomul Ewing este sensibil la multe preparate chimice citostatice.
5	Reticulosarcom	Tratament chirurgical – principiul general al chirurgiei este excizia lărgită în limitele țesutului sănătos. Mts solitare pulmonare se rezectează după PCT. Radioterapia este eficientă când se efectuează cu energii înalte (accelerator liniar). Doze inițiale 40 – 45 Gy. RT poate completa o intervenție chirurgicală neradicală. RT poate fi aplicată preoperator după PCT.

C.2.3.4.1. Terapia antalgică

Caseta 11. Parametrii principali în aprecierea sindromului algic:

1. Localizarea durerii
2. Mecanismul apariției durerii
3. Starea generală fizică și psihică a pacientului
4. Accesibilitatea și utilitatea metodelor de cupare a sindromului algic.

Tabelul 5. Metodele de evaluare a intensității sindromului algic

Metoda	Gradație	Utilizarea
Gradație cu cinci cifre	0 - nu este durere 1 – durere slabă (doare un pic) 2 – durere moderată (doare) 3 – durere puternică (doare mult) 4 – durere insuportabilă	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite
Gradație calitativă verbală	0...5...10 Nu este durere durere insuportabilă (pacientul apreciază)	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite
Gradație analogă vizuală (o linie de 10 cm, sau o riglă flexibilă)	Nu este durere durere insuportabilă	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite; se poate folosi în cazul aprecierii durerii la copii după 6 ani
Parametrii comportamentali, psihologici, involuntari (nu sunt specifici, doar confirmă prezența dereglărilor)	Paloarea tenului, tahicardie, lacrimație, transpirații, hipertensie, expresia feței suferindă, disconcordanța respirației, tonul ridicat a vocii, gemăt	În cazul investigării pacienților inconștienți, în stare de somn, bolnavilor critici, pacienților cu autism
Evaluarea funcțiilor de importanță vitală a pacientului	Conform principiilor generale, este important, dacă pacientul poate controla funcții voluntare (tuse, inspir adânc)	În corelație cu evaluare subiectivă la toți pacienți

Caseta 12. Principii generale alegerii remediului în terapia sindromului algic:

1. Posibilitatea obținerii efectului clinic clar în cazul administrării unice la majoritatea pacienților
2. Apariția rapidă a efectului
3. Manevrabilitatea și reversibilitatea efectului
4. Posibilitatea administrării parenterale, sublinguale sau la necesitate locale cu obținerea unui efect fără acțiunea resorbită
5. Probabilitatea minimală de apariție a efectelor nedorite sau interacțiunii nedorite cu alte preparate medicamentoase
6. Eficacitatea economică.

Tabelul 6. Schema în trepte cupării sindromului algic

Pașii	Remedii adjuvante, grupe de preparate
I	1) Analgezice non-opioide 2) Antiinflamatoare nesteroidiene
II	1) Analgezice non-opioide 2) Antiinflamatoare nesteroidiene 3) Analgezici de acțiune centrală
IIIa	1) Analgezice opioide slabe sau medii
IIIb	1) Analgezice opioide puternice 2) Neuroleptice 3) Antidepresante
IV	1) Denervarea regională 2) Blocaj regional

Caseta 13. Recomandări pentru schema în trepte tratamentului sindromului algic:

1. Administrarea analgezicelor la oră și nu la dorința pacientului
2. Administrarea preparatelor non-opioide și opioide în creștere (de la mai slabe la mai

- puternice)
3. Evidența strictă a dozei și regimului de administrare
 4. Administrarea pe o perioadă maximal posibilă analgezicelor orale
 5. Profilaxia efectelor secundare analgezicelor non-opioide și opioide
 6. De a se abține de la administrarea placebo în lipsa posibilității susținerii psihoterapeutice adecvate

C.2.3.4.2. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical ca metodă independentă se utilizează în tratamentul tumorilor primare înalt diferențiate cu condiția efectuării intervenției chirurgicale radicale. În restul cazurilor tratamentul este combinat sau complex, unde primordial este înlăturarea chirurgicală a tumorii. Programul de tratament se ajustează în dependență de forma morfologică, răspândirea procesului, dimensiunile și localizarea tumorii, vârsta și patologia concomitentă a pacientului.

Caseta 14. Principiile tratamentului chirurgical

1. În bloc cu tumoarea se înlătură și traseul de biopsie a tumorii
2. înlăturarea tumorii se efectuează în limitele de siguranță oncologică
3. limfodisecția regională în cazul lipsei afectării ganglionilor limfatici regionali nu se efectuează
4. operații organomenajante cu endoprotezarea articulației adiacente

Caseta 15. Particularitățile suportului anestezicologic

- În cazul tumorilor maligne a oaselor intervențiile chirurgicale se efectuează cu anestezie generală, spinală sau trunculară (atunci când nu sunt contraindicații)
- Trepanobiopsia e posibil de efectuat și cu anestezie locală

C.2.3.4.3. Pregătire preoperatorie

Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă și dereglările metabolice, determinate de ea. În caz de pregătire de lungă durată, ea se va efectua în condițiile secțiilor specializate ale spitalelor raionale sau în caz de patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil.

C.2.3.4.4. Procedee chirurgicale

Intervenția chirurgicală poate fi efectuată cu scop paliativ sau curativ. Operația paliativă prevede intervenția chirurgicală îndreptată spre micșorarea suferințelor pacientului. Aceste intervenții se folosesc în cazuri cu tumori neresectabile din cauza răspândirii procesului tumoral sau stării generale a pacientului.

Caseta 16. Tipurile principale de intervenții chirurgicale

1. **Amputațiile și exartriculațiile** (inclusiv amputația interscapulo-toracică, amputația sau exartriculația inter-ilio-abdominală și altele) se îndeplinesc în cadrul tratamentului radical sau paliativ în cazul proceselor avansate, fractură patologică, infectarea țesuturilor, intoxicație pronunțată. Amputațiile în cazul tumorilor maligne se efectuează, de regulă, în afara oaselor afectate, conducându-se de schema nivelului de amputație propusă de Enneking (1980).
2. **Operațiile organomenajante** cu endoprotezarea articulației adiacente se efectuează în cadrul tratamentului radical pentru:
 - tumorile înalt diferențiate (cu malignitate joasă), în stadiile inițiale (chondrosarcomul, sarcomul parostal, fibrosarcomul) ca metodă unică de tratament.
 - tumori cu diferențiere joasă, cu malignitate înaltă și component moale mic (sarcomul osteogenic, sarcomul Ewing, histiocitomul fibros malign, chondrosarcomul dediferențiat) în cadrul tratamentului complex.

C.2.3.4.5. Conduita perioperatorie

Caseta 17. Conduita perioperatorie.

- Administrarea tratamentului antalgic (opioide, non-opioide/AINS) se va decide individual,

conform intensității manifestării sindromului algic [scara OMS].

- Indicarea antibioticoprofilaxiei cu 30 minute preoperator (de regulă, Ceftriaxonum 1g sau alt antibiotic cu spectru larg de acțiune) cu administrare repetată dacă intervenția chirurgicală depășește 4 ore.
- În caz că au fost stabilite manifestări inflamatorii se indică tratament antibacterian (de regulă, cefalosporine de generația I-II sau alt antibiotic cu spectru larg de acțiune) până la determinarea sensibilității florei bacteriene.
- Continuarea tromboprofilaxiei parenterale (pe perioada spitalizării) și enterale (după externare) pentru o perioadă de minim 35 zile, dar nu mai mult de 60 zile, cu verificarea 1 dată la 2 săptămâni a valorilor de referință a coagulogramei.
- Continuarea tratamentului specific în cazul patologiilor concomitente.

C.2.3.4.6. Tratamentul medical

Caseta 18 Principiile generale ale tratamentului medical al tumorilor maligne primare ale oaselor (TMPO)

- Planul tratamentului se elaborează în cadrul consiliului multidisciplinar în instituția specializată. În consiliu vor participa chirurgul oncolog, oncologul medical, radioterapeutul, morfopatologul, imagistul și alți specialiști la necesitate.
- La elaborarea planului de tratament combinat, atât în formele cu răspândire locală, cât și în cele avansate, se va lua în considerație sensibilitatea diferitor TMPO la tratamentul medical specific.
- În prezența indicațiilor tratamentul medical se va combina cu radioterapia, care ca metodă de sine stătătoare posedă o eficiență joasă în majoritatea TMPO.

Mai jos sunt expuse particularitățile tratamentului medical al celor mai frecvente TMPO.

Caseta 19 Sarcomul osteogenic (SO)

Asocierea chimioterapiei la tratamentul chirurgical este indicată atât în boala localizată, cât și în procesele metastatice [II, A].

Tratamentul SO **localizat** este combinat și include: chimioterapie preoperatorie, operație, chimioterapie postoperatorie [II, A].

De regulă sunt recomandate 3-4 cure de chimioterapie preoperatorie. Termenul optimal de inițiere a chimioterapiei preoperatorii – nu mai târziu de 4 săptămâni de la efectuarea biopsiei diagnostice. Cele mai utilizate cu acest scop combinații sunt Doxorubicinum + Cisplatinum (AP), Doxorubicinum + Cisplatinum + Methotrexatum (PAM)(la pacienții tineri) sau Ifosfamidum* în doze înalte (hd I) [I, A].

Chimioterapia postoperatorie (adjuvantă) este determinată de gradul de patomorfoză medicală. În caz de patomorfoză de grad III-IV (mai mult de 90% de țesut tumoral necrotizat) postoperatoriu vor fi administrate 2-4 cure cu aceleași citostatice – AP, PAM, hd I, iar dacă gradul de patomorfoză este mai mic de grad III (mai puțin de 90% de țesut tumoral necrotizat) tratamentul va fi continuat cu aplicarea schemelor alternative – hd I, Gemcitabinum + Docetaxelum, nu mai puțin de 6 cure (există recomandări de a administra chimioterapia postoperatorie până la un an) [II, A].

Radioterapia poate fi considerată în cazurile de rezecții R1 sau R2 și atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă; se aplică în combinație cu chimioterapia menționată mai sus [IV, B].

În **recidivele** SO la prezența indicațiilor vor fi efectuate intervenții chirurgicale repetate în combinație cu chimioterapia cu includerea preparatelor administrate anterior, dacă boala recidivată a fost depistată după un termen îndelungat, sau cu includerea preparatelor și schemelor de alternativă, dacă recidiva a apărut într-un termen scurt [III, B].

Pentru tratamentul **bolii metastatice** este aplicată chimioterapia combinată cu aceleași preparate cu posibila intervenție chirurgicală ulterioară [III, B].

Selectarea liniei II de tratament depinde de eficiența tratamentului citostatic anterior și componența lui. În caz de avansare peste mai mult de 6 luni după tratamentul combinat este posibilă aplicarea aceleiași combinații, iar dacă procesul a avansat mai devreme este necesar de

utilizat alte combinații de citostatice.

Metastazele pulmonare pe fon de chimioterapie eficientă pot fi supuse tratamentului chirurgical cu continuarea ulterioară a tratamentului citostatic.

În afară de combinațiile standard în calitate de linia III și ca linii ulterioare de tratament poate fi considerat preparatul Sorafenibum* 400 mg 2 ori pe zi p.o. zilnic.

Protocoale de chimioterapie combinată pentru SO:

• **AP:** Doxorubicinum 90 mg/m² i.v. perfuzie continuă 1-4 zi; Cisplatinum 120 mg/m² i.v. sau i.a. 1 zi (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 5); fiecare 3-4 săptămâni.

• **PAM:** Cisplatinum 120 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 25 mg/m² i.v. perfuzie continuă 1-3 zi (doza sumară 75 mg/m²) (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 4); Methotrexatum 10-12 g/m² i.v. în zilele 28, 35 (pe fon de hiperhidratare și Calcium folinate*15 mg/m² per os fiecare 6 ore N12 conform standardului cu controlul concentrației de Methotrexatum).

• **hdAI:** Doxorubicinum 75 mg/m² i.v. perfuzie continuă 1-3 zi; Ifosfamidum* 2500 mg/m² i.v. 1-4 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-4 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*) (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 5); fiecare 3 săptămâni.

• **GD:** Gemcitabinum 900 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Docetaxelum 100 mg/m² i.v. 1(8) zi (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 9); fiecare 3 săptămâni.

• **ADIC:** Doxorubicinum 75 mg/m² i.v. perfuzie 96 ore 1-4 zi; Dacarbazinum* 750 mg/m² i.v. perfuzie 96 ore 1-4 zi; fiecare 4 săptămâni.

• **DC:** Doxorubicinum 25 mg/m² i.v. 1-3 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

• **ID:** Ifosfamidum* 5000 mg/m² i.v. 24 ore 1 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*) sau 2000 mg/m² i.v. 1-4zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-4 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); Doxorubicinum 75 mg/m² i.v. 1 zi sau 25 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.

• **EI:** Epirubicinum 60 mg/m² i.v. 1, 2 zi; Ifosfamidum* 1800 mg/m² i.v. 1-5 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-5 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); fiecare 3 săptămâni.

• **IVAD:** Ifosfamidum* 3000 mg/m² i.v. 1-3 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-3 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Dacarbazinum* 750 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

• **TC:** Topotecanum 0,75 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cyclophosphamidum 250 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.

• **CYVADIC:** Cyclophosphamidum 500 mg/m² i.v. 1 zi; Vincristinum 1,5 mg/m² i.v. 1, 5 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Dacarbazinum* 250 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.

• **MAID:** Ifosfamidum* 2500 mg/m² i.v. 1-3 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-3 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); Doxorubicinum 20 mg/m² i.v. 1-3 zi; Dacarbazinum* 300 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.

• **VIDE:** Ifosfamidum* 3000 mg/m² i.v. 1-3 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-3 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Etoposidum 150 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

• **Irinotecanum + Temozolomidum:** Irinotecanum 40 mg/m² i.v. o oră 1-5 zi; Temozolomidum 100 mg/m² i.v. zilnic 1-5 zi*; fiecare 4 săptămâni.

• **Irinotecanum + Temozolomidum + Vincristinum:** Irinotecanum 50 mg/m² i.v. o oră 1-5 zi; Temozolomidum 125 mg/m² i.v. zilnic 1-5 zi*; Vincristinum 2 mg i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

Monochimioterapie:

• **hdI:** Ifosfamidum* 2000 mg/m² i.v. 1-7 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-7 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*) (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 8); fiecare 3 săptămâni.

• **hdMTX:** Methotrexatum 7-12 g/m² i.v. perf. + Calcium folinate*15 mg/m² per os fiecare 6 ore N12 cu controlul concentrației de Methotrexatum; fiecare 2 săptămâni.

- **Doxorubicinum** 30 mg/m² i.a. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.*
- **Cisplatinum** 150 mg/m² i.a. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.*

Supravegherea pacienților cu SO în procesul tratamentului medical

Înainte de inițierea tratamentului medical vor fi efectuate investigațiile imagistice necesare pentru determinarea gradului de răspândire a procesului.

De preferință aceleași investigații vor fi efectuate în procesul tratamentului cu o anumită regularitate în funcție de tipul tratamentului efectuat pentru evaluarea eficienței.

Eficacitatea nemijlocita a tratamentului medical va fi evaluată conform recomandărilor OMS sau RECIST versiunea 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (de preferință): regresie completă, regresie parțială, stabilizarea bolii, boala progresivă.

Nemijlocit înainte de a începe tratamentul medical specific vor fi evaluate:

- starea generală (de preferință după criteriile ECOG (Eastern Cooperative Oncological Group))
 - patologiile concomitente cu efectuarea investigațiilor necesare pentru evaluarea lor
 - tratamentul specific oncologic efectuat anterior și suportarea acestuia
 - parametrii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, analiza biochimică lărgită a sângelui ș. a. la necesitate).

Pe parcursul tratamentului o dată pe săptămână va fi efectuată analiza generală a sângelui, iar înainte de inițierea fiecărui ciclu nou - analiza biochimică lărgită a sângelui.

Evaluarea suportării imediate și a toxicității ulterioare a tratamentului va fi efectuată conform recomandărilor CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (de preferință versiunea 5.0, Noiembrie 27, 2017).

După finisarea etapei de tratament combinat se recomandă vizite fiecare 3 luni pe parcursul primilor 2 ani, ulterior – fiecare 4-6 luni până la 5 ani, apoi - anual. Obligatoriu vor fi efectuate USG zonei postoperatorii, radiografia zonei de afectare osoasă, TC organelor cutiei toracice.

Caseta 20 Sarcomul Ewing (SE)

Tratamentul pacienților cu SE practic în toate cazurile se recomandă a fi început cu chimioterapia indiferent de gradul de răspândire a procesului.

În SE de răspândire **locală** este recomandat tratamentul combinat – chimioterapie în asociere cu metodele locale de tratament (chirurgical și/sau radioterapie).

După 4-6 cure de chimioterapie de inducție cu interval de 3 săptămâni urmează tratamentul local, apoi se indică încă 4-6 cure (uneori – până la 8-10 cure) chimioterapie fiecare 3 săptămâni. Astfel durata totală a tratamentului poate să atingă un an.

Cele mai eficiente și mai des utilizate citostatice sunt: Doxorubicinum, Cyclophosphamidum, Ifosfamidum*, Dactinomycinum*, Vincristinum, Etoposidum [I, A].

Cele mai eficiente combinații includ Doxorubicinum și un agent alchilant.

Cea mai eficientă este considerată combinarea de alternanță VAC/IE (Doxorubicinum + Cyclophosphamidum + Vincristinum / Ifosfamidum* + Etoposidum) [I, B].

În calitate de tratament neoadjuvant vor fi recomandate 4-6 cure VAC/IE.

Terapia adjuvantă în caz de patomorfoză medicală de grad III-IV (mai mult de 90% de țesut tumoral necrotizat) va include 6-8 cure conform aceleiași scheme. Dacă gradul de patomorfoză este mai mic de grad III (mai puțin de 90% de țesut tumoral necrotizat) tratamentul va fi continuat cu aplicarea schemelor alternative – Gemcitabinum + Docetaxelum (GD), Temozolomidum + Irinotecanum ± Vincristinum (TIV), nu mai puțin de 6-10 cure [II, A].

Radioterapia este indicată atunci, când nu este posibil tratamentul chirurgical radical și poate fi considerată când examenul patomorfologic al tumorii înlăturate denotă un grad insuficient de patomorfoză medicală (mai mult de 10% de celule tumorale viabile)[IV, B]. Doza sumară a radioterapiei variază de la 40Gy la 60Gy. În calitate de tratament local, în caz de refuz la tratamentul chirurgical sau operație neradicală, poate fi considerată radioterapia la distanță 3D și radioterapia cu modulare intensivă* în combinație cu chimioterapia.

În **recidivele** tardive pot fi recomandate combinațiile de chimioterapie aplicate anterior, iar

dacă boala a avansat precoce vor fi aplicate combinațiile de liniile a II și ulterioare (GD, TIV) [III, B].

În caz de avansare ulterioară poate fi considerată recomandarea terapiilor țintite (inhibitori tirozinkinazici).

Pacienții cu SE **metastatic** vor administra chimioterapie standard și la indicații radioterapie pe zonele de afectare metastatică.

Pacienții cu metastaze pulmonare pe fon de chimioterapie eficientă pot fi supuși rezecțiilor chirurgicale și/sau radioterapiei pulmonare totale [III, C].

Protocoale de chimioterapie combinată pentru SE:

- **IE/VAC (VAC/IE):** Ifosfamidum* 1800 mg/m² i.v. 1-5 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-5 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*); Etoposidum 100 mg/m² i.v. 1-5 zi (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 6); de alternat fiecare 3 săptămâni cu Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1zi; Doxorubicinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 1200 mg/m² i.v. 1 zi (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 2).

- **GD:** Gemcitabinum 900 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Docetaxelum 100 mg/m² i.v. 1(8) zi; fiecare 3 săptămâni (cu stimularea hemopoiezei cu Filgrastimum din ziua 9).

- **VACA:** Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni; Cyclophosphamidum 1200 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni; Doxorubicinum 20 mg/m² i.v. 1-3 zi de alternat fiecare 3 săptămâni cu Dactinomycinum* 0,5 mg/m² i.v. 1-3 zi.

- **VAIA:** Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni; Ifosfamidum* 2000 mg/m² i.v. 1 zi (+ Uromitexanum* i.v. 1-5 zi 100-120% în raport cu doza de Ifosfamidum*) fiecare 3 săptămâni; Doxorubicinum 20 mg/m² i.v. 1-3 zi de alternat fiecare 3 săptămâni cu Dactinomycinum* 0,5 mg/m² i.v. 1-3 zi.

- **TC:** Topotecanum 0,75 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cyclophosphamidum 250 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.

- **ET:** Etoposidum 100 mg/m² i.v. 1-5 zi; Topotecanum 0,75 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

- **IT:** Temozolomidum 150 mg/m² p.o. 1-5 zi; Irinotecanum 250 mg/m² i.v. 6 zi; fiecare 4 săptămâni.

- **Irinotecanum + Temozolomidum + Vincristinum (TIV):** Irinotecanum 50 mg/m² i.v. o oră 1-5 zi; Temozolomidum 125 mg/m² i.v. zilnic 1-5 zi*; Vincristinum 2 mg i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

- **CYVADIC:** Cyclophosphamidum 500 mg/m² i.v. 1 zi; Vincristinum 1,5 mg/m² i.v. 1, 5 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Dacarbazinum* 250 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.

- **ACOP+Pt:** Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m² i.v. 1 zi; Vincristinum 2 mg i.v. 1 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 4 zi; Prednisolonum 1 mg/kg p. o. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.

- **CAP:** Cyclophosphamidum 600 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 40 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săptămâni.

Supravegherea pacienților cu SE în procesul tratamentului medical

Înainte de inițierea tratamentului medical vor fi efectuate investigațiile imagistice necesare pentru determinarea gradului de răspândire a procesului.

De preferință aceleași investigații vor fi efectuate în procesul tratamentului cu o anumită regularitate în funcție de tipul tratamentului efectuat pentru evaluarea eficienței.

Eficacitatea nemijlocită a tratamentului medical va fi evaluată conform recomandărilor OMS sau RECIST versiunea 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (de preferință): regresie completă, regresie parțială, stabilizarea bolii, boala progresivă.

Nemijlocit înainte de a începe tratamentul medical specific vor fi evaluate:

- starea generală (de preferință după criteriile ECOG (Eastern Cooperative Oncological Group))

- patologiiile concomitente cu efectuarea investigațiilor necesare pentru evaluarea lor

- tratamentul specific oncologic efectuat anterior și suportarea acestuia
- parametrii analizelor de laborator (analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, analiza biochimică lărgită a sângelui ș. a. la necesitate).

Pe parcursul tratamentului o dată pe săptămâna va fi efectuată analiza generală a sângelui, iar înainte de inițierea fiecărui ciclu nou - analiza biochimică lărgită a sângelui.

Evaluarea suportării imediate și a toxicității ulterioare a tratamentului va fi efectuată conform recomandărilor CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (de preferință versiunea 5.0, Noiembrie 27, 2017).

După finisarea etapei de tratament combinat se recomandă vizite fiecare 3 luni pe parcursul primilor 2 ani, ulterior – fiecare 4-6 luni până la 5 ani, apoi - anual. Obligativ vor fi efectuate USG zonei postoperatorii, radiografia zonei de afectare osoasă, TC organelor cutiei toracice.

Caseta 21 Condrosarcomul

Reprezintă o maladie cu sensibilitate joasă la tratamentul medical. Chimioterapia poate fi considerată doar în condrosarcoamele mezenchimale și nediferențiate, în tratamentul cărora vor fi aplicate principiile elaborate pentru SE și SO [IV, C].

Alte tumori maligne primare ale oaselor

Posibilitățile tratamentului medical în așa tumori maligne ale oaselor ca cordomul, tumora giganotocelulară ș.a. sunt foarte limitate. Tumorile de diferențiere joasă și nediferențiate cu evoluție rapidă vor fi considerate pentru tratament medical conform principiilor elaborate pentru SO, SE și sarcoamele țesuturilor moi în funcție de apartenența tumorii la un tip histologic sau altul [IV, C].

Caseta 22 Terapia țintită (target)

Poate fi convențional considerată în tratamentul tumorilor maligne primare ale oaselor, reieșind din eficacitatea joasă, doar după epuizarea posibilităților chimioterapiei standard. În acest sens pot fi menționate următoarele preparate: Pazopanibum*, Imatinibum*, Sorafenibum*, Sunitinibum*, Cabozantinibum*, Dasatinibum*, Regorafenibum*, Erlotinibum*, Lapatinibum*, Denosumabum*.

Caseta 23 Imunoterapia

Imunoterapia contemporană cu preparate anti-PD1/PDL1 și anti-CTLA4 (Pembrolizumabum*, Nivolumabum*, Ipilimumabum*) la moment nu reprezintă un standard în tratamentul tumorilor maligne primare ale oaselor din motivul eficienței joase și poate fi considerată foarte convențional doar după epuizarea posibilităților chimioterapiei standard în prezența instabilității înalte a microsateleților (MSI-H)* și încărcăturii mutaționale înalte* în tumoare.

* - metode de diagnostic și tratament indisponibile și neasigurate în Republica Moldova.

C.2.3.4.7. Tratamentul radioterapic

Caseta 24. Criteriile de spitalizare în secții specializate de radioterapie:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific antitumoral radiant
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

Caseta 25. Realizarea practică a planului de tratament

1.Examenul clinic și sfaturile practice adresate pacientului. Înainte de planningul propriu-zis, este necesară studierea amănunțită a foii de observație, a examenelor radiologice și un examen clinic, este necesar de explicat pacientului motivația și scopul, modalitatea tratamentului, regulile de conduită ce

trebuie respectate în timpul iradierii (îngrijirea tegumentelor iradiate, regim dietetic, urmărirea curbei ponderale, temperaturii, etc.), efectele secundare sau complicații ce pot surveni.

2. Etapele planului de tratament:

a) topometria - simularea – se realizează la simulator; permite direcționarea fascicolului și câmpurilor de tratament cu scop de protejare a structurilor normale de iradiere excesivă

b) tomografia computerizată

c) realizarea clișeului de centraj – prin care este permisă confirmarea alegerii limitelor

d) tatuarea centrului și altor puncte necesare

e) delimitarea câmpului – traseul protecțiilor este adaptat fiecărui bolnav, după datele radiologice și tomografice

f) poziționarea și controlul – poziționarea la aparatul de tratament este efectuată de medic la prima ședință și ulterior o dată pe săptămână.

Caseta 26. Supravegherea în timpul tratamentului.

Bolnavii aflați în tratament trebuie să fie consultați o dată pe săptămână, luând în considerare următoarele puncte:

- verificarea ca tratamentul să se desfășoare conform planului terapeutic, asigurarea ca toți parametrii tehnici să fie corecți
- în cazul asocierii cu chimioterapia, verificarea ca intervalele de timp să fie respectate
- stabilirea toleranței imediate la tratament și prescrierea tratamentului simptomatic, dacă este necesar
- verificarea curbei ponderale sistematic
- verificarea faptului că nu au apărut modificări în extensia tumorii sau apariția semnelor de diseminare la distanță, ceea ce ar putea determina schimbarea planului de tratament
- controlul săptămânal al hemoleucogramei complete
- legătura cu pacientul, răspunzând la întrebările și explicarea în detaliu
- planificarea etapelor următoare de tratament (chimioterapia, al doilea sau al treilea timp de iradiere, consultații de supraveghere).

Caseta 27. Contraindicații pentru aplicarea RT preoperatorie:

- lipsa confirmării morfologice
- distrucție tumorală cu risc de hemoragie
- starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- prezența patologiilor concomitente severe (decompensate)
- indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral.

Caseta 28. Principii de tratament RT a tumorilor maligne ale oaselor

Radioterapia, se efectuează la acceleratoare liniare cu energii înalte (6-15 MV), cu tehnica de iradiere 3D-CRT, sau la aparatele cu sursă Cobalt60 (1,25 MV) în regim de fracționare convențională.

SARCOM OSTEOGENIC

Radioterapia este indicată cu scop paliativ

la **st. IV** (oricare T N₀ M_{1a-b}), inclusa în tratamentul complex, în dependență de răspândirea procesului tumoral și stării generale a pacientului cu DȘ - 2Gy, DS - 40-50Gy, ce considerabil îmbunătățește calitatea vieții.

SARCOMUL EWING

Radioterapia preoperatorie

Se aplică la pacienții cu intervenții chirurgicale planificate dacă după două cure de chimioterapie de inducere regresia componentului moale tumoral este mai < 50%. Începutul radioterapiei preoperatorii la a 6-ea săptămână de la începutul tratamentului. DȘ-2Gy, DS-46-50Gy. În volumul iradierii este inclusă tumoarea și 4-6 cm țesuturi adiacente.

Radioterapia postoperatorie

Indicațiile pentru aplicarea RT postoperatorie se determină în dependență de tipul intervenției chirurgicale (radicală, neradicală) și sensibilitatea tumorii la preparatele citostatice.

Dozele RT:

- rezecția în limitele tumorii – DS-60-66Gy
- rezecția marginală în caz de sensibilitate înaltă la chimioterapie – DS-46-50Gy
- rezecția marginală în caz de sensibilitate joasă la chimioterapie DS-56-60Gy
- rezecția radicală în caz de sensibilitate înaltă la chimioterapie – RT nu se aplică
- rezecția radicală în caz de sensibilitate joasă la chimioterapie – DS-46-50Gy.

RT se începe după a doua cură de chimioterapie adjuvantă (a 6-ea cură de chimioterapie de la începutul tratamentului) la a 19-20-ea săptămână.

Dacă intervenția chirurgicală nu se efectuează, RT se începe imediat după 4 cure de chimioterapie cu DS 60-66Gy, DȘ – 2Gy. Volumul de iradiere poate fi limitat de tumor, dimensiunile căruia sunt stabilite conform datelor.

CT simulare primară, nu mai puțin de 5cm țesuturi sănătoase a osului și 1cm țesuturi moi adiacente.

St.IV (oricare TN₀M_{1a-b}) doze RT:

- la focarul tumoral primar DS-56-66Gy
- în caz de Mt în plămâni – RT la focar DȘ-2 Gy/fracție de 5 ori pe săptămână , DT-40 Gy
- la Mt în oase – iradiere locală (DȘ-4-5Gy, DS-20Gy sau DS-3 Gy, DT-30 Gy).

C.2.3.5. Supravegherea

Caseta 29. Metodele de evaluare a eficienței tratamentului anticanceros.

- subiective
- fizicale (vizuală, palpate, percuție)
- radiologice
- endoscopice
- sonografice
- tomografia computerizată
- rezonanța magnetică nucleară

- izotopice
- biochimice

Caseta 30. Criterii de evaluare a eficienței tratamentului anticanceros.

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare)
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță:

1. Durata remisiunilor
2. Supraviețuirea fără semne de boală
3. Timpul până la avansare
4. Supraviețuirea medie.

Caseta 31. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic:

- analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână)
- analiza biochimică a sângelui ((glicemia, ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înaintea fiecărui ciclu de tratament)
- analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament)
- ECG ș.a. în funcție de necesitate.

C.2.3.6. Dispensarizarea

Caseta 32. Dispensarizarea bolnavilor tratați

- pe parcursul primului an după finisarea tratamentului – o dată în trei luni
- pe parcursul anului doi după finisarea tratamentului - o dată în 6 luni
- începând cu anul trei după finisarea tratamentului – o dată în an.

Caseta 33. Investigații efectuate în dispensarizare.

- examenul fizic
- palparea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici
- radiografia cutiei toracice o dată în an (în cazul tumorilor primar răspândite, cu diferențiere joasă și tumorilor metastatice – o dată în 6 luni)
- USG organelor cavității abdominale (în cazul tumorilor primar răspândite, cu diferențiere joasă și tumorilor metastatice – o dată în 6 luni).

C.2.4. Complicațiile

Caseta 34. Divizarea complicațiilor:

1. Legate de patologia de bază
2. Legate de tratament chirurgical
3. Legate de tratament chimioterapic
4. Legate de tratament radiant

Caseta 35. Complicațiile legate de tratament chirurgical

1. Complicații sistemice

- Febra – hipertermia simpatogenică în primele zile
- Tahicardia – răspuns la agresiune chirurgicală
- Algiile
- Dereglări respiratorii
- Dereglări cardio-vasculare (hipovolemie, dereglările ritmului cardiac, hipotonie, hipertonie, stenocardie, embolia arterei pulmonare, tromboza venelor profunde, dereglările renale, atonia

stomacului și intestinului)

2. Complicații locale

- Hemoragiile
- Insuficiența suturilor

Caseta 36. Complicațiile tratamentului radiant.

- Distrucția tumorii
- Hemoragiile
- Hiperemia locală

Caseta 37. Complicațiile tratamentului chimioterapic

- *Febra* – hipertermia simpatogenică în primele zile
- *Tahicardia* – răspuns la agresiune chirurgicală
- *Dereglări dispeptice* (greață, vomă)

C.2.5. Reabilitare

Reabilitarea pacienților cu amputații ale membrilor, cu patologii la nivelul coloanei vertebrale se va efectua în conformitate cu Protocoalele Clinice Naționale în Reabilitare (PCN – 240, PCN – 323, PCN – 324)

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.3 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator (CCD IMSP Institutul Oncologic)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog specialist în tumorile aparatului locomotor • medic radioimagist • medic imagist (USG) • medic morfolog • medic citolog • medic funcționalist • medic de laborator • asistente medicale. <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf • ultasonograf inclusiv dotat cu Doppler • lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice • seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiilor. <p>Laboratoare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabinet radiologic cu echipament, inclusiv dotat cu mamograf; • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei. • laborator citologic • laborator patomorfologic. <p>Medicamente și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soluțiile antiseptice: Spiritus aethylicus 70%, Polividon-iod 10%, Sol.Nitrofuralem* - 0,02%-500ml. etc. • Sol. Lidocaini hydrochloridum 2% - 2ml N 4 • Sol.Natrii chloridum 0,9% - 200ml • Analgezice opioide (Sol.Morphinum 1%-1ml, Sol. Trimeperidinum 2%-1ml, Sol.Tramadolum 5% - 2ml) • Analgezice non-opioide (Sol. Metamizolum 50%-2ml, Sol. Diphenhydraminum 1%-1ml, Sol. Ketoprofenum - 100 mg/2 ml) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru administrare conform datelor antibioticogramei (Gentamicinum 80 mg, Cefazolinum 1.0, Sol. Ciprofloxacinum 0,2%-100 ml, Imipinemum* – 500mg, Sol. Metronidazolum 0,5%-100ml. etc.) • Tifon steril și bumbac steril • Emplastru • Instrumente pentru pansament (pense, foarfece etc.) • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical • Seringi 10,0 N 2.
<p>D.4. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală spitalicească: secția tumorile pielii, melanom și aparat</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic specialist oncolog-ortoped • medic anesteziolog • asistente medicale • infirmiere/îngrijitoare • medic de laborator • medic funcționalist

locomotor, secția chimioterapie, secția radioterapie a IMSP Institutul Oncologic	<ul style="list-style-type: none"> • medic radioimagist • medic oncolog radiolog • medic oncolog • medic imagist USG • medic bacteriolog • medic morfolog • medic citolog.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf • lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice • seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiei • aparate pentru radioterapie.
	Laboratoare: <ul style="list-style-type: none"> • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu utilaj pentru USG inclusiv cu Doppler • cabinet radiologic • laborator bacteriologic • laborator patomorfologic inclusiv dotat cu utilaj pentru investigație morfopatologică urgentă și după includerea în parafină • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei • laborator citologic • blocul chirurgical dotat cu instrumente și utilaj pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale în oncologie ortopedică.
	Medicamente și consumabile: <ul style="list-style-type: none"> • Soluțiile antiseptice: Spiritus aethylicus 70%, Polividon-iod 10%, Sol.Nitrofuralem* - 0,02%-500ml. etc. • Sol. Lidocaini hydrochloridum 2% - 2ml N 4 • Sol.Natrii chloridum 0,9% - 200ml • Analgezice opioide (Sol.Morphinum 1%-1ml, Sol. Trimeperidinum 2%-1ml, Sol.Tramadolum 5% - 2ml) • Analgezice non-opioide (Sol. Metamizolum 50% - 2ml, Sol. Diphenhydraminum 1%, Sol. Ketoprophenum - 100 mg/2 ml) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru administrare conform datelor antibioticogramei (Gentamicinum 80 mg, Cefazolinum 1,0, Sol. Ciprofloxacinum 0,2%-100ml, Imipinemum* – 500 mg, Sol. Metronidazolum 0,5%-100ml. etc.) • Tifon steril și bumbac steril • Emplastru • Instrumente pentru pansament (pense, foarfece etc.) • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical • Seringi 10,0 N 2.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Obiectivele	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității examinării clinice și celei paraclinice a pacienților cu scopul diagnosticul tumorilor maligne ale oaselor.	1.1. Proporția pacienților cu diagnosticul de tumoare malignă a oaselor, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național „Tumorile maligne ale oaselor”.	Numărul de pacienți/persoane din grupul de risc cărora în mod documentat, de către medicul de familie, li s-a oferit informații privind factorii de risc în dezvoltare tumorilor maligne ale oaselor; și a fost efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național „Tumorile maligne ale oaselor” pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoane/pacienții persoane din grupul de risc care se află la evidența medicului de familie, medicului oncolog, pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea ratei de apreciere a riscului de deces prin tumorile maligne ale oaselor.	2.1. Proporția pacienților cu diagnosticul de tumorile maligne ale oaselor, cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor protocolului clinic național Tumorile maligne ale oaselor.	Numărul de pacienți cu diagnosticul de, tumorile maligne ale oaselor cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor protocolului clinic național Tumorile maligne ale oaselor pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de Tumori maligne ale oaselor de pe lista medicului oncolog pe parcursul ultimului an.
3.	A implementa screening-ul radiologic persoanelor de la 20 ani până la 64 ani.	3.1. Proporția persoanelor din grupele de risc supuse screening-ul radiologic o dată în 6 luni.	Proporția persoanelor(20-64 ani) supuse screening-ului radiologic o dată în 6 luni, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoanelor (20-64 ani), care se află la evidența medicului oncolog, pe parcursul ultimului an.
4.	A reduce divergențele în diagnosticul pre-și postoperatoriu în tumorile maligne ale oaselor.	4.1. Proporția bolnavilor cu divergențe în diagnostic în tumorile maligne ale oaselor, pe parcursul unui an.	Numărul bolnavilor cu divergențe în diagnostic în tumorile maligne ale oaselor, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de bolnavi cu tumorile maligne ale oaselor care se află la evidența oncologului la Institutul Oncologic, pe parcursul ultimului an.

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

F.1. Indicațiile (criteriile) de trimitere a pacientului

Transferul în alte secții (transferul intern și transferul extern) a pacienților cu tumori maligne ale oaselor:

Indicații (criterii) de transfer	Transferul (destinația)	Persoanele de contact
Agravarea stării pacientului cu tumori ale oaselor	IMSP Institutul Oncologic Secția Anesteziologie și Terapie Intensivă	Nr.tel: 022 85 23 18 Intern: 317
Caz suspectat/confirmat de TBC la pacient	IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Secția consultativă str. C.Vîrnab 13	Șef secție consultativă Nr. tel:
În caz de necesitate tratamentului chimioterapic conform standardelor (după consultația chimioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Oncologie Medicală I Secția Oncologie Medicală II Secția Oncologie Medicală III	Nr. tel: 022 85 26 09 Nr. tel: 022 85 23 47 Nr. tel: 022 85 23 50 Nr. tel: 022 85 24 63
În caz de necesitate tratamentului radioterapic conform standardelor (după consultația radioterapeutului)	IMSP Institutul Oncologic Secția Radiologie Oncologică 1 Secția Radiologie Oncologică 2 Secția Radiologie Oncologică 3	Nr. tel: 022 85 23 28 Nr. tel: 022 85 23 37 Nr. tel: 022 85 23 39
În caz de depistare a afecțiunilor de tip hemoblastoze – consultul hematologului și inițierea tratamentului specific	IMSP Institutul Oncologic, Departamentul Hematologie.	Nr. Tel. 022 852362 022 852356 022 852488

Procedura generală de transfer a pacientului cu tumori maligne ale oaselor:

1. Medicul curant informează șeful secției despre: agravarea stării, necesitatea tratamentului specific chimioterapic, radioterapic, depistare hemoblastoza, depistarea TBC.
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant.
3. În caz de transfer intern, șeful secției invită consultantul din secția respectivă și se ia decizia corespunzătoare.
5. În caz de transfer în altă instituție, prin intermediul șefului secției se informează Vice directorul medical despre cazul respectiv.
6. Vice directorul medical invită consultant din instituția competentă externă pentru determinarea tacticii ulterioare de tratament sau transfer în altă instituție, la necesitate.
7. Se convoacă consiliul medical în componență: directorul IMSP Institutul Oncologic, vice director medical, șeful secției, medicul curant, consultantul invitat și alți specialiști de profil (la necesitate).
8. Medicul curant scrie epicriza de transfer (pentru transfer intern – forma 003e; pentru transfer extern – forma 027e), care va include obligatoriu: datele de pașaport, diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, recomandări.

F.2. Cerințele privind necesitatea investigațiilor de diagnostic a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigații respective

Investigații petrecute pacienților cu tumori maligne ale oaselor:

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
CT toracelui cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
ECO cordului	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Scanarea scheletului osos	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Renografia cu izotopi	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT abdomenului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
CT pelvisului cu/fără angiografie	Instituțiile contractate	Serviciu programare
Rezonanța magnitonucleară (RMN) a abdomenului și/sau pelvisului	Instituțiile contractate	Serviciu programare

CT toracelui cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT toracelui cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT toracelui cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

CT abdomenului cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT abdomenului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT abdomenului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

ECO cordului:

1. Necesitatea efectuării ECO cordului va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea ECO cordului și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

Scanarea scheletului osos:

1. Necesitatea efectuării scanării scheletului osos va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea scanării scheletului osos și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

Renografia cu izotopi:

1. Necesitatea efectuării renografiei cu izotopi va fi argumentată de către consiliul medical.

2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea renografiei cu izotopi și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant.

CT pelvisului cu/fără angiografie:

1. Necesitatea efectuării CT pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea CT pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant

Rezonanța magnitonucleară (RMN) cu/fără angiografie a abdomenului și/sau pelvisului

1. Necesitatea efectuării RMN abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea RMN a abdomenului și/sau pelvisului cu/fără angiografie și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de medicul curant

F.3. Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului și/sau probelor de laborator

1. Pentru efectuarea investigațiilor în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul curant îndreptare, care va include obligatoriu date de pașaport a pacientului, diagnosticul, argumentarea procedurii și numărul poliței de asigurare (forma 027e)
2. Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care nu necesită prezența pacientului) materialul biologic va fi însoțit de forma standardă de îndreptare și transportat de către IMSP Institutul Oncologic.
3. Pentru consultații în alte instituții, medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației în forma 003e. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției sau vice director pe profil chirurgical. Pacientul este însoțit de către personalul medical, care este responsabil de documentația medicală.

F.4. Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare

1. În contract cu instituțiile subcontractate este menționat modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor

F.5. Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală.

1. Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer intern sau extern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

F.6. Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară

1. Extrasul (forma 027/e și 027-1/e) obligatoriu va include recomandări pentru pacient. De asemenea pacientul va beneficia de Ghidul pacientului cu tumori maligne ale oaselor (Anexa 1).

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Tumori maligne ale oaselor

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu Tumori maligne ale oaselor în Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor bolnave de Tumori maligne ale oaselor, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească, dacă o persoană are Tumori maligne ale oaselor
- prescrierea tratamentului pentru Tumori maligne ale oaselor
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu Tumori maligne ale oaselor

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce reprezintă tumorile maligne ale oaselor și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Tumori maligne ale oaselor

Tumorile maligne ale oaselor în structura maladiilor oncologice reprezintă 1%.

Tumorile primar maligne ale oaselor se întâlnesc la orice vârstă, dar cel mai frecvent în limitele vârstei de 15 – 40 ani. După datele unor autori cel mai des se îmbolnăvesc copiii, adolescenții și persoanele până la 20 ani. Factorii etiologici în dezvoltarea tumorilor oaselor sunt studiați insuficient, totuși este de accentuat rolul traumatismului. Localizarea mai frecventă se atestă la oasele tubulare lungi și la oasele centurii pelviene (incidența în Republica Moldova este de 0,7 %, ce constituie 32 de bolnavi primari anual). În structura tumorilor maligne ale oaselor pe locul întâi se plasează sarcomul osteogenic 50 – 60 %, pe locul doi se află sarcomul Ewing, după care urmează chondrosarcomul, fibrosarcomul și altele. La unii bolnavi tumorile maligne se dezvoltă în rezultatul malignizării tumorilor benigne și proceselor pseudotumorale.

Manifestările clinice ale Tumorilor maligne ale oaselor

Manifestările clinice în Tumori maligne ale oaselor depind de localizarea inițială a focarului tumoral, gradul de răspândire al procesului tumoral în organism (stadiul clinic) și varianta morfologică:

- prezența unei tumori
- acuze la dureri, preponderent nocturne și de repaus rezistente la tratament antiinflamator și analgezice non-opioide
- fracturi patologice
- dereglări ale circulației periferice
- edeme ale membrelor, elefantiazis

Diagnosticul de tumoare malignă a oaselor se confirmă în mod obligatoriu prin efectuarea biopsiei (prin trepan-biopsie, prin biopsie deschisă, prin punctia tumorii).

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Tratamentul include efectuarea intervenției chirurgicale, chimioterapiei și radioterapiei în volum prevăzut de Protocolul Clinic Național.

La persoanele cu patologii concomitente grave se aplică numai chimioterapia și/sau radioterapia în volum paliativ, sau tratament simptomatic la locul de trai.

**Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile pentru Protocol clinic național
„TUMORILE MALIGNNE ALE OASELOR”**

	Domeniul Prompt	Definiții, Note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, Prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Data de naștere a pacientului	DD – LL – AAAA sau Necunoscută =9
5	Mediul de reședință	0 – urban, 1 – rural, 9 – nu se știe
6	Genul	Masculin – 1, feminin - 2
7	Numele medicului curant	
	INTERNAREA	
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP - 1; AMU - 2; secția consultativă - 3; instituție medicală privată - 4; staționar - 6; secția internare - 7; alte instituții - 8; necunoscut - 9
9	Numărul internărilor	primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut -9
12	Transferul în alte secții	nu -0; da -1; nu a fost necesar -5; necunoscut – 9; terapie intensivă - 2; alte secții - 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
	DIAGNOSTICUL	
14	Stadiul tumorului a pacientului la internare	St.0 - 2; St.I - 3; St.II - 4; St. - III; St. IV - 6; necunoscut - 9
15	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a tumorului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii tumorului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
18	Consultațiile de alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
20	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă - 2; screening - 3; centrul consultativ-4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9
23	Face parte pacientul (a) din grupul de risc	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
24	Managementul stărilor de urgență	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
	TRATAMENTUL	
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP - 2; secția consultativă - 3; staționar - 4; instituție medicală privată - 6; alte instituții - 7; necunoscut - 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu - 0; da - 1; necunoscut – 9; chirurgical - 2; chimioterapie - 3; radioterapie - 4
28	Tratamentul simptomatic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
29	Complicații înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
32	Rezultatele tratamentului	vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4; complicații - 6; necunoscut - 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientei/lui - 3; consilierea rudelor - 4
35	Supravegherea pacientei/lui	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; medicul AMP - 2; oncologul raional - 3; institutul oncologic - 4
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9 data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9

BIBLIOGRAFIE

1. Raymond, A.K.; Jaffe, N. Osteosarcoma multidisciplinary approach to the management from the pathologist's perspective. *Pediatr. Adolesc. Osteosarcoma* 2009, *152*, 63–84. [Google Scholar]
2. Geller, D.S.; Gorlick, R. Osteosarcoma: A review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010, *8*, 705–718. [Google Scholar]
3. Strauss, S.J.; Frezza, A.M.; Abecassis, N.; Bajpai, J.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Blay, J.Y.; Bolle, S.; Bonvalot, S.; et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021, *32*, 1520–1536. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Mirabello, L.; Troisi, R.J.; Savage, S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009, *115*, 1531–1543. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
5. Bielack, S.S.; Kempf-Bielack, B.; Delling, G.; Exner, G.U.; Flege, S.; Helmke, K.; Kotz, R.; Salzer-Kuntschik, M.; Werner, M.; Winkelmann, W.; et al. Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J. Clin. Oncol.* 2002, *20*, 776–790. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Gill, J.; Gorlick, R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021, *18*, 609–624. [Google Scholar] [CrossRef]
7. WHO. *Soft Tissue and Bone Tumours*, 5th ed.; Board CoTE, Ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2020. [Google Scholar]
8. Gronchi A.; Miah A.B.; Dei Tos A.P. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; *32*: 1348-1365
9. Valery, Patricia C., Mathieu Laversanne, and Freddie Bray. "Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment." *Cancer Causes & Control* 26 (2015): 1127-1139.
10. Yu, Esther, et al. "Incidence, treatment, and survival patterns for sacral chordoma in the United States, 1974–2011." *Frontiers in Oncology* 6 (2016): 203.
11. International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 1st revision, 2013.
12. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017.
13. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:4–18. [PubMed] [Google Scholar]
14. Blay, J-Y., et al. "Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients." *Annals of Oncology* 28.11 (2017): 2852-2859.
15. Carrle, Dorothe, and Stefan S. Bielack. "Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma." *International orthopaedics* 30 (2006): 445-451.
16. Heck Jr, Robert K., Terrance D. Peabody, and Michael A. Simon. "Staging of primary malignancies of bone." *CA: a cancer journal for clinicians* 56.6 (2006): 366-375.
17. Noël, Georges, et al. "Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas." *Neurosurgery* 55.6 (2004): 1252-1262.
18. Whelan, Jeremy S., and Lara E. Davis. "Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma." *Journal of Clinical Oncology* 36.2 (2018): 188-193.
19. Blay, J.Y., Soibinet, P., Penel, N., Bompas, E., Duffaud, F., Stoeckle, E., Mir, O., Adam, J., Chevreau, C., Bonvalot, S. and Rios, M., 2017. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Annals of Oncology*, 28(11):2852-2859.
20. S. J. Strauss, A. M. Frezza, N. Abecassis, J. Bajpai, S. Bauer, R. Biagini, S. Bielack, J. Y. Blay et al. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 32: ISSUE 12, P1520-1536, December 2021.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer Version 2.2023 — September 28, 2022.

22. Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р., Рогожин Д.В., Сушенцов Е.А., Мачак Г.Н. и соавт. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 307–329.
23. Bulat Iurie. Tratatamentul medical al tumorilor maligne. Ghid practic. Chişinău, 2018. 252 pagini.
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours: IARC Press 2020 5th edn. Vol. 3.
25. Reed DR, Hayashi M, Wagner L, et al. Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 2017;123:2206-2218.
26. Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, et al. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol* 2018;27:603-610.
27. Van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther* 2019;12:2279-2288.
28. Xue R, Lewis VO, Moon BS, Lin PP. Local recurrence of Ewing sarcoma: Is wide excision an acceptable treatment? *J Surg Oncol* 2019;120:746-752.
29. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer* 2019;109:36-50.
30. Groisberg R, Hong DS, Holla V, et al. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for investigational therapies in patients with diverse sarcomas. *Oncotarget* 2017;8:39254-39267.
31. Brown HK, Schiavone K, Gouin F, et al. Biology of Bone Sarcomas and New Therapeutic Developments. *Calcif Tissue Int* 2018;102:174-195.
32. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017;377:2500-2501.
33. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
34. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020.