

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ХОНДРОСАРКОМА, ПЛЕОМОРФНА САРКОМА, ХОРДОМА,
ГІГАНТОКЛІТИННА ПУХЛИНА КІСТОК**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2023

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ ДАНИХ	6
ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ДОКАЗОВОСТІ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ЦИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ	7
ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ, Захворюваність та епідеміологія	8
Діагностика	9
Стадіювання та фактори ризику	12
ХОНДРОСАРКОМА	13
Центральна хондросаркома	13
Периферична хондросаркома	20
РІДКІСНІ ФОРМИ ХОНДРОСАРКОМ	22
Періостальна хондросаркома	23
Світлоклітинна хондросаркома	23
Мезенхімальна хондросаркома	23
Дедиференційована хондросаркома	23
ХОРДОМА	25
ГІГАНТОКЛІТИННА ПУХЛИНА КІСТОК	28
ПЛЕОМОРФНІ САРКОМИ (веретеноподібні високого ступеня злоякісності)	29
ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА	31

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг, голова робочої групи
Дедков Анатолій Григорович	завідувач науково-дослідного відділення онкологічної ортопедії Національного інституту раку, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Верьовкіна Наталія Олегівна	науковий співробітник відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку
Кошик Олена Олександрівна	керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)
Остафійчук Василь Васильович	лікар-онколог відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку
Сікачов Сергій Сергійович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку
Шакірова Станіслава Василівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою)

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Захаричев Валерій Дмитрович	професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупіка, д.мед.н., професор;
-----------------------------------	--

Вирва Олег
Євгенович

головний лікар, керівник відділу кісткової онкології Державної установи «Інститут патології хребта та великих суглобів імені І.І. Сітенка НАМН України», д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я	
ГКП	—	гігантоклітинна пухлина	
ДС	—	диспансерне спостереження	
ДХС	—	диференційована хондросаркома	
КН	—	клінічна настанова	
КТ	—	комп'ютерна томографія	
ЛР	—	локальний рецидив	
МДК	—	мультидисциплінарна команда	
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я	
МХС	—	мезенхімальна хондросаркома	
МРТ	—	магнітнорезонансна томографія	
ПЕТКТ	—	[18F]2-фтор-2-дезоксид-глюкозо-позитронно-емісійна комп'ютерна томографія	томографія-
ППК	—	первинна пухлина кістки	
ПТ	—	променева терапія	
ПС	—	плеоморфна саркома (веретеноподібна злосудності)	високого ступеня
ХС	—	хондросаркома	
ХТ	—	хіміотерапія	

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). КН адаптована для системи охорони здоров'я України та розроблена на основі нової редакції клінічної настанови ***Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2021.*** Окремі розділи доповнені рекомендаціями методологічного посібника ***Linee guida sioit la diagnosi ed il trattamento del hondrosarcoma, 2011*** Національної системи клінічних настанов Італії (www.snlg.it)

Рекомендації кваліфікуються на рівні доказовості (I – V), сила рекомендації (від А до Е). Однак, у цьому документі через складність або неможливість проведення рандомізованих контрольованих досліджень, допоміжна література повністю створена з ретроспективних досліджень «випадок-контроль» та обсерваційних досліджень, зокрема зі спеціалізованих установ які систематично документують та архівують випадки лікування. Цей документ був направлений на розгляд експертної групи на національному рівні (Італія), щоб оцінити якість, клінічне значення та застосовність рекомендацій. Зовнішні аудитори є представниками Національних референтних центрів діагностики та лікування пухлин кістково-м'язової системи, і є фахівцями в методології клінічних досліджень GLOBE.

Дана КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Це **рекомендаційний** документ, що базується на узагальненому стратегічному баченні щодо сучасного розвитку галузі з організації медичної допомоги при первинних новоутвореннях кісток окрім остеосаркоми та саркоми Юїнга. КН призначена для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, інших зацікавлених у підвищенні якості медичної допомоги.

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ ТА ОЦІНКИ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рівні доказів	
I	Докази принаймні одного великого рандомізованого контрольованого дослідження з хорошою методологічною якістю (низький потенціал упередженості) або метааналізу добре проведених рандомізованих досліджень без неоднорідності
II	Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані дослідження з підозрою на упередженість (нижча методологічна якість) або метааналіз таких досліджень або досліджень з продемонстрованою неоднорідністю
III	Перспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження “кейс -контроль”
V.	Дослідження без контрольної групи, звіти про випадки, думки експертів
Рекомендаційні оцінки	
A.	Наполегливо рекомендуються вагомі докази ефективності з істотною клінічною користю
B	Загалом рекомендуються сильні або помірні докази ефективності, але з обмеженою клінічною користю
C.	Недостатні докази ефективності чи користі не переважають ризик або недоліки (несприятливі події, витрати...), необов’язково
D	Помірні докази ефективності або несприятливого результату, як правило, не рекомендуються

Е	Переконливі докази ефективності або несприятливого результату ніколи не рекомендуються
---	--

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Захворюваність та епідеміологія

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021.

Хондросаркома є найчастішою саркомою у дорослому віці (частота: $\sim 0,2/100\ 000/\text{рік}$), із середнім віком на момент встановлення діагнозу від 30 до 60 років і без переважання статі [1]. Дедиференційована хондросаркома (ДХС), мезенхімальна хондросаркома (МХС) і світлоклітинна хондросаркома є надзвичайно рідкісними підтипами хондросаркоми з частотою $< 0,1/100\ 000/\text{рік}$. Позаскелетна міксоїдна хондросаркома, спочатку вважалася хрящовою неоплазмою, не демонструє диференціювання хряща і класифікується як мезенхімальна пухлина невизначеної диференціації. Це охоплено клінічними настановами щодо сарком м'яких тканин Європейського товариства медичної онкології – Європейської довідкової мережі для рідкісних солідних новоутворень – Європейської довідкової мережі для синдромів ризику генетичних пухлин (ESMO-EURACAN-GENTURIS) [9].

Звичайні **хордоми** зустрічаються навіть рідше, ніж інші типи кісткових пухлин, з частотою приблизно $0,08/100\ 000/\text{рік}$ і середнім віком на момент встановлення діагнозу 60 років. Спостерігається незначне переважання чоловіків. Дедиференційовані та малодиференційовані хордоми є надзвичайно рідкісними підтипами [1,10].

Гігантоклітинна пухлина кістки (ГКП) є локально агресивною, рідко метастазує і становить 5% первинних пухлин кістки з частотою $\sim 1/1\ 000\ 000/\text{рік}$ [1].

ГКП рідко метастазує і зазвичай вражає кінці довгих кісток, але також виникає в осьовому скелеті, особливо з крижів або тіл хребців.

Веретеноподібні/плеоморфні саркоми кістки високого ступеня злоякісності (ПС) є гетерогенною групою первинних злоякісних пухлин кісток, які не відповідають гістологічним критеріям остеосаркоми, хондросаркоми або саркоми Юїнга [11]. Недиференційовані плеоморфні саркоми кістки є діагнозом виключення, оскільки вони не мають ідентифікованої лінії диференціювання. Необхідно провести експертний огляд патології, щоб виключити інші рідкісні вищезгадані типи сарком.

Діагностика

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021.

Загальна діагностична стратегія для всіх кісткових пухлинних ураженнях показана на рисунку 1. Наявність стійкого і часто прогресуючого немеханічного болю в кістках, переважно в нічний час, має спонукати до рентгенологічної оцінки. Набряк і функціональні порушення можуть бути присутніми, якщо пухлина поширилась через кортикальний шар і розтягнула окістя, але часто це пізніші ознаки. Диференціальні діагнози включають остеомієліт, доброякісні пухлини та метастази в кістки, всі з яких перевищують кількість первинних сарком. Діагноз може залежати від віку пацієнта. У пацієнтів молодше 5 років деструктивне ураження кісток може бути інтерпретовано переважно або як метастатична нейробластома, або як гістіоцитоз із клітин Лангерганса. Для пацієнтів віком ≥ 5 років ймовірність первинної саркоми є вищою. Після 40 років найчастіше діагностують метастази в кістки та мієлому.

Біопсію за підозри на первинну пухлину кістки (ППК) повинна проводити або хірургічна бригада, яка буде проводити остаточну резекцію пухлини, або спеціальний інтервенційний радіолог після обговорення з хірургом [12]. Для тих пацієнтів, чий патологічний діагноз був отриманий за межами референтної мережі, патологоанатомічний огляд у референтному центрі саркоми є обов'язковим. У більшості пацієнтів біопсія стрижневою (товстою) голкою, зроблена під контролем візуалізації, є відповідною альтернативою відкритій біопсії. Забруднення навколишніх тканин має бути зведено до мінімуму, і завжди має бути забезпечено достатній багаторазовий відбір зразків репрезентативних ділянок. За потреби слід провести відкриту біопсію за допомогою поздовжнього розрізу. При агресивних і злоякісних ПК біопсійний тракт і канали, через які розміщено дренаж, повинні вважатися потенційно забрудненими, а згодом їх слід видалити разом із резекційним зразком, щоб звести до мінімуму ризик локального рецидиву (ЛР). Тому біопсійні шляхи повинні бути чітко позначені, щоб гарантувати, що місце розташування було розпізнане під час остаточної процедури. У разі ураження хребта слід уникати ламінектомії або декомпресії, за винятком випадків, коли це необхідно для зняття компресії спинного мозку, а взяття зразків тканини необхідно проводити при будь-якій підозрі на ПК. Гістологічні зразки повинні бути інтерпретовані досвідченим патологом кісткових пухлин у співпраці з рентгенологом та обговорені в мультидисциплінарній команді (МДК).

Зі збільшенням можливостей точної молекулярної діагностики зразки слід швидко надавати для патологоанатомічної оцінки [13]. Збір свіжої швидко замороженої тканини заохочується, щоб подолати пошкодження нуклеїнових кислот у результаті декальцифікації та забезпечити подальшу молекулярну оцінку.

Характер кісткового зразка, отриманого для звіту про патологію, повинен бути зафіксований (тобто голкова біопсія, кюретаж або висічення). Зазвичай необхідно

декальцинувати біопсію пухлини кістки. ЕДТА є кращим перед методами на основі кислоти; в останньому випадку взяття зразків замороженої тканини є важливим для молекулярної діагностики. Тип пухлини має бути діагностований відповідно до останньої версії класифікації пухлин м'яких тканин і кісток Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (2020) [4]. Важливо зазначити, що для ПК гістіотип визначається разом зі ступенем злоякісності, за невеликою кількістю винятків [4]. Результати допоміжних досліджень (наприклад, імуногістохімія або молекулярні оцінки) повинні бути досліджені, коли це необхідно. Приклади включають виявлення транслокації в круглоклітинній саркомі та МХС, мутації ізоцитратдегідрогенази (IDH1 та IDH2) у звичайній хондросаркомі та ампліфікацію MDM2 при паростальній та інтрамедулярній остеосаркомі низького ступеня злоякісності.

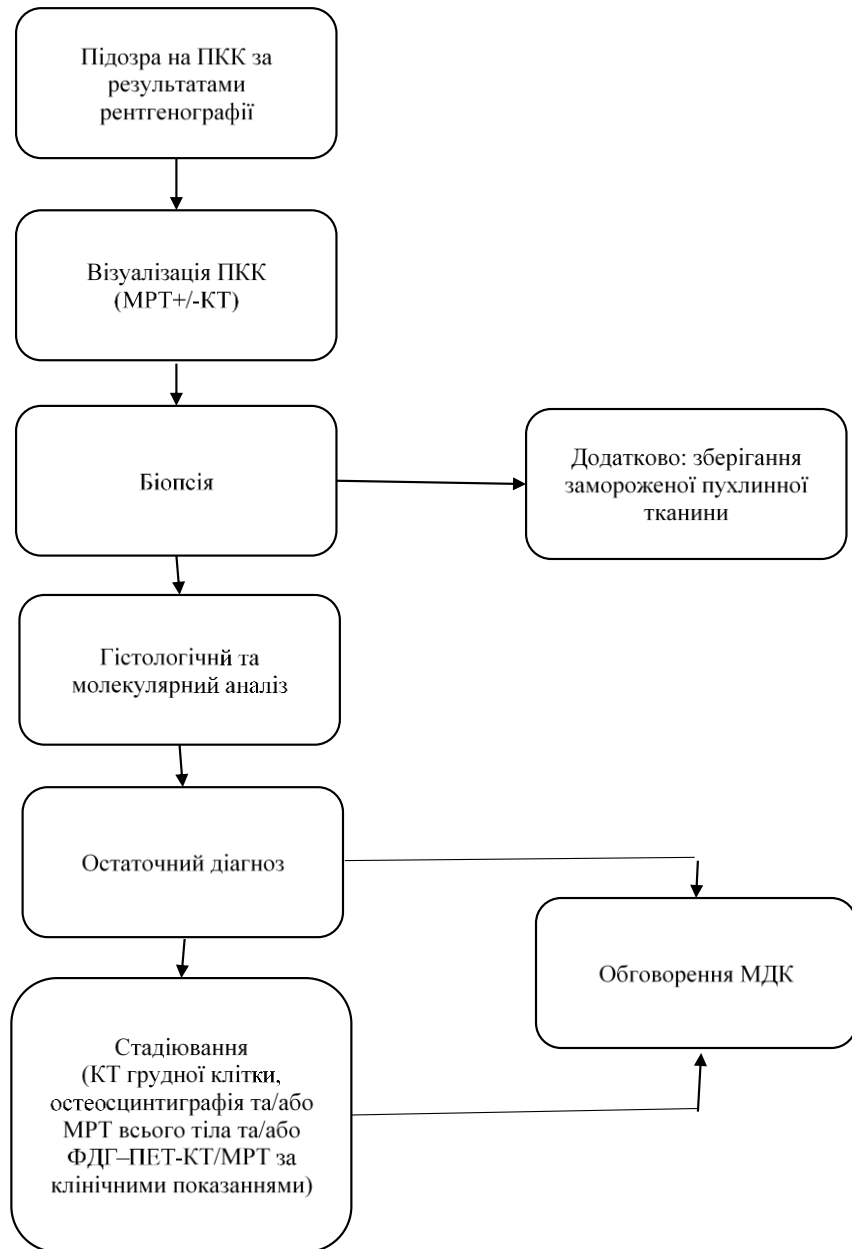


Рисунок 1. Загальна діагностична стратегія при ППК

Під час резекції первинної пухлини для хірургічних зразків слід реєструвати розмір пухлини в резекованій кістці (принаймні максимальний діаметр, але краще тривимірне вимірювання, в мм). У звіті про патологію слід описувати ступінь локального поширення пухлини, включаючи ураження специфічних анатомічних відділів м'яких тканин і кісток. Слід зафіксувати, чи є краї резекції чистим (R0), мікроскопічно забрудненим (R1), чи макроскопічно забрудненим (R2). У разі негативних країв слід виміряти відстань (у мм) пухлини від найближчого краю резекції, а також відстань до найближчого краю остеотомії. Повний, репрезентативний зріз пухлини, як правило, через її найбільший вимір по поздовжній осі відповідно до рентгенологічних зображень, повинен бути закладений для мікроскопії у вигляді сітки. Це особливо актуально після неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ) для оцінки відповіді.

Коментар робочої групи:

Основним критерієм встановлення діагнозу пацієнту є гістологічне обстеження інформативного біопсійного матеріалу у референтних лабораторіях, які спеціалізуються на саркомах. Лікар-патологоанатом, який проводить морфологічне дослідження матеріалу, повинен мати достатній досвід в галузі пухлин кісток та відповідне матеріально-технічне обладнання. В Україні існує лише декілька лабораторій, які відповідають даним вимогам.

Рекомендації

- Початкове обстеження за підозри на ППК повинно проводитися в референс-центрі сарком і повинно включати історію хвороби, фізикальне обстеження, рентгенологічне дослідження та біопсію [IV, B].
- Патологоанатомічний діагноз має бути поставлений експертом-патологом який займається патологією кісток відповідно до класифікації ВООЗ 2020 року, і, якщо це необхідно, має підкріплюватися допоміжними дослідженнями [IV, A].
- Для післяопераційних зразків слід описати розмір пухлини та місцевий ступінь поширення, місце розташування, стан хірургічних країв та відсоток патологічної відповіді на передопераційну ХТ [V, B].

Стадіювання та фактори ризику

Використовується кілька систем стадійного визначення КС, при цьому об'єднуюча система не прийнята як стандарт. [18,19,20]. Пухлинне навантаження* і наявність метастазів, які можна виявити, є двома основними факторами, які враховуються при клінічній стадії цих захворювань. Для оцінки ступеня віддаленого метастазування необхідно провести загальне дослідження, включаючи сцинтиграфію кісток і спеціальну КТ грудної клітки. МРТ всього тіла та [18F]2-фтор-2-дезоксид-глюкоза (FDG)-позитронно-емісійна томографія (ПЕТ-КТ або ПЕТ-МРТ) все частіше використовуються для визначення стадії метастазів у кістку та кістковий мозок (включаючи skip-метастази). З підозрілих місць

можна взяти додаткову біопсію відповідно до візуалізації.

Немає специфічних лабораторних тестів для діагностики ППК (окрім остеосаркоми для якої характерно підвищений рівень лужної фосфатази і лактатдегідрогенази). Прогностичні ознаки базуються на клінічному перебігу; патологічний перелом може призвести до поширення пухлинних клітин в навколишні тканини і збільшити ризик рецидиву.

***Коментар робочої групи:** Під пухлинним навантаженням розуміють розповсюдження пухлини та ступінь злоякісності пухлини.

Рекомендації

- Для оцінки ступеня віддаленого метастазування слід проводити загальну оцінку захворювання, включаючи КТ грудної клітки, сцинтиграфію кісток та/або ПЕТ-MPT та/або ПЕТ-КТ, якщо є клінічні показання [III, B].

Коментар робочої групи:

У вітчизняній онкологічній практиці використовують попередню міжнародну класифікацію TNM 6th edition (6-го перегляду) (див. Таблиця 1).

Таблиця 1. Міжнародна TNM класифікація первинних злоякісних пухлин кісток 6-го перегляду

Стадія	Tumor (T)	Lymph Node (N)	Metastases (M)	Grade (G)
IA	T1	N0	M0	G1 або G2
IB	T2	N0	M0	G1 або G2
IIA	T1	N0	M0	G3 або G4
IIB	T2	N0	M0	G3 або G4
III	T3	N0	M0	Будь яке G
IV	Будь яке T	N0	M1	Будь яке G

Джерело: .American Joint Committee on Cancer. Bone. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. AJCC cancer staging manual. New York, NY: Springer-Verlag, 2002:213 -21

ХОНДРОСАРКОМА

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021.

Найпоширенішими первинними ділянками є довгі кістки, особливо нижня кінцівка, а потім таз і ребра [1,73].

Більшість звичайних (класичних) хондросарком (ХС) є локально агресивними низького ступеня злоякісності, неметастазуючими пухлинами (атипова хрящова пухлина/хондросаркома G1), ніж хондросаркома високого ступеня злоякісності (G2,3). Назва атипова хрящова пухлина в даний час використовується для пухлин, що виникають у довгих і трубчастих кістках кінцівок, тоді як пухлини осевого скелета (плоских кістках, включаючи таз, лопатку та основу черепа) слід називати хондросаркомою I ступеня [4]. Більшість звичайних хондросарком як низького так і високого ступеня злоякісності є первинними і беруть початок у мозковій частині кістки (центральна ХС), хоча частка може виникати вторинно всередині енхондроми (вторинна центральна ХС) або на поверхні кістки від ковпачка вже існуючої остеохондрома (вторинна периферична ХС). Більшість ХС є поодинокими (солітарними), але вони можуть виникати у вигляді множинних уражень у пацієнтів із синдромом множинних остеохондром та енхондроматозом (екзостозна хвороба та хвороба Ол'є). Рідко (у 2% випадків) ХС може виникнути з окістя на поверхні кістки (періостальна ХС). Звичайні хондросаркоми іноді можуть дедиференціюватися в дуже агресивну саркому високого ступеня з поганим прогнозом; так звані дедиференційовані ХС [4]. Більш рідкісні підтипи ХС включають мезенхімальну і світлоклітинну ХС [4,74].

Діагноз ХС базується на морфологічному дослідженні. Приблизно 50% центральних ХС несуть мутації IDH1 або IDH2; однак молекулярний аналіз не потрібен рутинно [75] МХС відзначається наявністю високоспецифічного злиття генів між HEY1 і NCOA2.[76]

Особливості клінічного перебігу та діагностики варіантів хондросаркоми

Linee guida sio la diagnosi ed il trattamento del hondrosarcoma, 2011.

Хондросаркома (ХС) є злоякісною пухлиною мезенхімального походження, клітини якої виробляють хондроїдний матрикс без остеоїду.

Класифікація ХС включає наступні різновиди:

- центральна;
- периферична;
- періостальна;
- світлоклітинна;
- мезенхімальна;
- дедиференційована.

Центральна хондросаркома

Центральна ХС бере початок в інтрамедулярній ділянці кістки і може бути визначена як первинна або вторинна. Первинна центральна ХС виникає в одному сегменті раніше здорової кістки. Вторинна - виникає на місці уже існуючого доброякісного ураження хрящового генезу (енхондрома; хвороба Ольє; синдром Маффуччі).

За захворюваністю у дорослого населення займає друге місце серед первинних злоякісних новоутворень кісток після остеосаркоми, віддає перевагу чоловічій статі і є типовою для похилого віку. Рідше виникає у людей до тридцяти років, і вкрай рідко - до статевого дозрівання. За локалізацією в більшості випадків вражає тазовий пояс (проксимальний відділ стегнової кістки і тазові кістки), а також плечовий (проксимальний відділ плечової кістки і лопатка). Далі йде дистальний відділ стегна і проксимальний відділ великогомілкової кістки. Вкрай рідко виникає в кістках кисті і стопи [1-5].

Основним симптомом є біль, який не вщухає в спокої і загострюється вночі. ХС, як правило, повільно зростає. Утворення часто стає відчутним і проявляється через тривалий час від появи симптомів, особливо кістках з глибоким заляганням в м'яких тканинах, таких як тазовий пояс. Больова симптоматика традиційно вважається важливим фактором у диференційній діагностиці між доброякісним ушкодженням хряща та ХС низького ступеня злоякісності, але деякі автори повідомляють про погану специфічність больового симптому при спостереженні больових енхондром і безсимптомного перебігу ХС 1 ступеня злоякісності [6].

Інструментальні дослідження необхідно починати з рентгенографії відповідного сегмента. Рентгенографічні ознаки ураження хряща скелета може варіюватися від картини, схожої на доброякісну енхондрому, до картини вираженого агресивного і деструктивного характеру, яка може призвести до патологічного перелому. Рентгенологічна картина типова для центральної ХС це остеоліз з кальцифікацією типу «попкорн» та «кільцевою» осифікацією, що характерно для високого та середнього ступеня диференціації. Для ХС з високим ступенем злоякісності така картина нерегулярна. Тобто у більш агресивних формах ХС ураження може бути суто остеолітичним з незначною кальцифікацією або без неї. Кортикальний шар може бути неушкодженим або «роз'їданим» лише на ендостеальній стороні інтрамедулярного каналу (фестоноподібний край) при новоутвореннях низького ступеня злоякісності. Або бути потовщеними, набряклими або перерваними в разі ХС з високим ступенем злоякісності. Поверхня кортикального шару може продемонструвати нерегулярну періостальну реакцію на хронічне подразнення з боку новоутворених тканин.

Комп'ютерна томографія (КТ) дозволяє оцінити з більшою точністю появу коркових змін, їх взаємозв'язок з новоутвореною хрящовою тканиною і можливою ерозією ендоста (фестон). КТ абсолютно необхідна для оцінки кальцифікації і атипових осифікацій при пухлинах хрящової природи [1-3,6, 7].

На магнітнорезонансній томографії (МРТ) пухлинні хрящові маси показують низький сигнал у режимах T1 і високий сигнал у режимах T2, а ділянки кальцифікації та окостеніння мають низький сигнал як в T1, так і в T2. МРТ має важливе значення для оцінки ступеня ураження в навколишніх м'яких тканинах, і, особливо важливо - поширення вздовж медулярного каналу та наявність skip-метастазів. Контрастування при МРТ дає просочення контрасту у навколишні фіброваскулярні перегородки де часточки новоутвореного

атипового хряща виявляються при аналізі швидкості поглинання гадолінію з часом, через що виявилось, що динамічна МРТ корисна в диференційній діагностиці між доброякісними і злоякісними ураженнями хряща. Зокрема, раннє поглинання гадолінію з експоненційною кривою вказує на злоякісне ураження, в той час як відстрочене поглинання з прогресуючою кривою – на доброякісне [8]. Сигнальні характеристики МРТ можуть дати вказівки на ступінь злоякісності ХС. Показовим є наявність утворення в м'яких тканинах у ХС високого ступеня злоякісності. Центральні ділянки ХС з високою інтенсивністю сигналу в режимах T1 можуть свідчити про високий ступінь злоякісності та відповідно наявність геморагічних кістозних змін. При центральній ХС, низький сигнал у послідовностях T1 з невеликими «плямами» високого рівня сигналу у вогнищі ураження може свідчити про низьку злоякісність ХС, бо контраст затримується в часточках жиру жовтого кісткового мозку [9].

Сцинтиграфія кісток демонструє інтенсивне накопичення радіофармпрепарату при пухлинах хрящової природи, але не допомагає диференціювати доброякісні від злоякісних пухлин (інтенсивне накопичення спостерігається і при доброякісних хондромах) [10, 11].

За останні роки зросла роль ПЕТ КТ в диференційній діагностиці між доброякісними і злоякісними хрящовими ураженнями кісток скелета. Рівень SUV (стандартне значення поглинання) корелює з ступенем злоякісності пухлини, порогове значення якого повідомляє про різницю між доброякісністю та злоякісністю (рівень SUV коливається від 2 до 4) [11, 12]. Крім того, рівень SUV є прогностичним фактором і корелює з перебігом захворювання. Граничним значенням є рівень 4. Якщо рівень SUV був більше 4 - прогноз був гіршим у відсотковому співвідношенні одужання від хвороби та виживаності [13].

Критерії, які відрізняють центральну ХС від доброякісної енхондроми, виглядають наступним чином [1-3, 6-9, 12, 24, 29]:

- розміри > 5 см;
- зростання з часом при послідовних обстеженнях;
- ендостальна ерозія кортикального шару (фестончатість);
- періостальна реакція;
- потовщення кортикального шару;
- набряк кортикального шару;
- витончення кортикального шару;
- кортикальне переривання;
- остеоліз з розмитими межами;
- нерегулярні та розмиті звапнення та окостеніння;
- поширення на м'які тканини;
- динамічна МРТ (раннє поглинання з експоненційною кривою);
- ПЕТ КТ (SUV > 2). (III B)

Іноді центральна ХС виникає на вже існуючій енхондромі (вторинна центральна ХС), і в цьому випадку чітко виражені кальцифікати поступово заміщаються остеолізом і стають розмитими і нерегулярними. Біопсія, в таких випадках, має на меті підтвердити, що ми маємо справу з ураженням хряща, але не може з певністю відрізнити доброякісність від злоякісності та визначити гістологічний ступінь злоякісності. В центральних ХС може спостерігатися прогресуюча злоякісність, маючи на увазі що в самій пухлині може бути представлено ділянки різних гістологічних класів, включаючи ділянку вже існуючої доброякісної енхондроми. Крім того, можуть бути ділянки новоутвореної хрящової тканини

за типом хондробластичної остеосаркоми. Гістологічна діагностика хрящових пухлин обов'язково завжди проводиться разом із точною оцінкою клінічних та рентгенологічних даних. А остаточний діагноз можна встановити лише шляхом гістологічного аналізу всієї пухлини після хірургічного видалення [1-3, 14-16] (III В).

Біопсію можна не виконувати при центральних ураженнях кісток кінцівок з неагресивним рентгенологічним виглядом [14-16], а саме:

- цілісність кори;
- легка ендостальна ерозія кори;
- відсутність періостальної реакції;
- відсутність потовщення, витончення, набряку та/або переривання кори;
- відсутність розповсюдження на м'які тканини.

В залежності від встановлення «неагресивного рентгенологічного вигляду» хрящової центральної пухлини довгих кісток кінцівок рекомендується [1-3, 8, 12]:

- клінічне спостереження у разі:
 - відсутність больових симптомів;
 - розміри <5 см;
 - розміри стабільні в часі при послідовних дослідженнях;
 - мала динаміка накопичення контрасту під час процедури МРТ (відкладене поглинання с прогресивною кривою);
 - ПЕТ КТ негативний (SUV <2);
- внутрішньовогнищеве хірургічне висічення (кюретаж) ± місцеві допоміжні засоби у разі [1-3, 8, 12]:
 - біль;
 - розміри > 5 см;
 - збільшення розмірів з часом при послідовних дослідженнях;
 - Позитивна динамічна МРТ (раннє сприйняття з експоненційною кривою);
 - ПЕТ КТ (SUV > 2).

У цих випадках біопсію можна не виконувати, а вогнище видалити. Гістологічний діагноз буде встановлено на основі аналізу всієї тканини що екскохлеована [14-16].

Біопсію слід проводити при центральних хрящових ураженнях кісток кінцівок з агресивним рентгенологічним виглядом [1-3, 6, 7, 9, 24, 29]:

- інтенсивна ендостальна ерозія кори;
- періостальна реакція;
- потовщення, витончення, набряк та/або порушення цілісності кори;
- поширення на м'які тканини;
- остеоліз з розмитими межами.

Необхідно завжди проводити біопсію за підозри на ураження хрящового генезу в пласких кістках тазового та плечового поясів [1-3, 14-16]. У цих випадках біопсію необхідно провести в ділянці, яка має більш остеолітичні та агресивні рентгенографічні ознаки, але остаточний гістологічний діагноз і ступінь злоякісності ураження будуть визначені аналізом усього матеріалу пухлини після хірургічного видалення (III В).

Лікування

Лікування центральної ХС – хірургічне, що спирається на низьку чутливість її до хіміотерапії та променевої терапії [17].

Вибір виду оперативного лікування залежить від трьох факторів: ступеня злоякісності; розміру ушкодження за інструментальними дослідженнями; місця ураження.

Центральна ХС 1 ступеня довгих кісток кінцівок з рентгенологічним виглядом «неагресивна» можна лікувати за допомогою кюретажу (внутрішньовогнищева резекція) і заповненням порожнини кістковим цементом або кістковим трансплантатом [17-31]. Коли сегмент кістки надмірно послаблен кюретажем - проводити профілактичний підсилювальний остеосинтез.

При внутрішньовогнищевому хірургічному лікуванні центральної ХС 1 ступеня, щоб зменшити ризик локального рецидиву, можна використовувати місцеві допоміжні речовини наприклад фенол і етиловий спирт для стерилізації стінок порожнини, або кріотерапію за допомогою рідкого азота або зондів, що містять газ аргон. Згідно з дослідженнями, проведеними на хірургічному або аутопсійному матеріалі, фенол не мав цитотоксичної дії на хрящову тканину, і автори вивели постулат, що він захищає хондрійдний матрикс [32]. Навпаки, з останніх досліджень, фенол та етанол продемонстрували цитотоксичну дію на клітини ХС *in vitro* в мінімальних концентраціях - 1,5% і 42,5% відповідно [33]. Кріотерапія з рідким азотом або газоподібним аргонем можна використовувати як місцевий допоміжний засіб при внутрішньовогнищевому хірургічному лікуванні центральної ХС 1 ступеня. Ступінь некрозу кістки індукований кріотерапією (7-12 мм) більший, ніж некроз, спричинений іншими місцевими ад'ювантами (фенол 1-2 мм). Щоб зменшити ризик патологічного перелому, у разі кріотерапії доцільно завжди виконувати профілактичний остеосинтез [23, 26, 30, 31, 34].

Центральна ХС 1 ступеня злоякісності довгих кісток кінцівок з рентгенологічним виглядом агресивності необхідно лікувати з використанням широких радикальних резекцій для отримання чистих країв [3, 17, 24, 27- 29] (ПІВ).

Центральна ХС 1 ступеня плоских кісток тазового та плечового поясів також необхідно лікувати за допомогою хірургічної резекції з отриманням широких або радикальних країв [35-40] (ПІВ).

Центральну ХС II і III ступеня злоякісності необхідно лікувати за допомогою хірургічної резекції, з отриманням широких або радикальних країв [1-3, 17, 41-46]. У клінічних ситуаціях, коли отримати неможливо широкі краї під час зберігаючих кінцівку втручаннях, виконуються ампутації. Коли технічно неможливо отримати великі або радикальні краї резекції при ампутації можна розглядати променеву терапію як паліативне лікування [3, 17].

Променева терапія

При ХС з низьким і високим ступенем злоякісності, де планується ампутація для отримання широких країв, перед хірургічним втручанням можна спробувати лікування променевою терапією [3, 17]. Традиційно ХС вважається нечутливою до опромінення пухлиною. Останні дослідження показали, що відсутність експресії білка p16 (INK4a) (протеїн, що регулює клітинний цикл) сприяє стійкості клітин ХС до радіації [47]. У спробі підвищити радіочутливість були випробувані радіосенсибілізуючі речовини, такі як розоксан [48]. Розоксан вводили у дозі 125 мг двічі на добу, починаючи за 5 днів до початку

опромінення, та середня доза опромінення була 60Гр. Результати дослідження були обнадійливими але дослідження було обмежено відсутністю контрольної групи.

Останніми роками зарекомендувала себе протонна ПТ, що забезпечила відмінний локальний контроль і довготривалу виживаність при ХС низького ступеня злоякісності основи черепа, але висока вартість і обмежена доступність цієї технології, робить цю терапію досить важкою для застосування при лікуванні ХС [49, 50]. Добре показала себе і вуглецево-іонна променева терапія для короткострокового місцевого контролю у хворих на ХС [51].

Хіміотерапія не була ефективною при лікуванні центральної ХС, і її роль залишається невизначеною. Проспективних рандомізованих досліджень не проводилося, тому оцінити будь-які переваги неможливо [3, 17, 41-46].

Прогноз при центральній ХС пов'язаний з гістологічним ступенем злоякісності, анатомічним розташуванням та розміром ураження. Локалізація ХС в осьовому скелеті та тазовому поясі має гірший прогноз, ніж на інших ділянках [35-40].

Негативними прогностичними факторами для місцевого контролю є наступні ознаки [41-46]:

- позитивні або неадекватні хірургічні краї;
- об'єм пухлини.

Негативними прогностичними факторами для виживаності є [41-46, 52]:

- гістологічний ступінь злоякісності;
- високі показники проліферації клітин (МІВ-1, ДНК індекс);
- наявність клітинної анеуплоїдії;
- тазове розташування;
- локальний рецидив.

Виявлено, що місцевий рецидив є прогностичним негативним фактором як у низькозлоякісних, так і у високозлоякісних ХС. Примітно, що локальний рецидив спостерігається в 14-25% випадків, і це повинно бути інтерпретовано як більш агресивний фенотип ХС, чим вважався раніше [53, 54].

Місцевий рецидив необхідно видалити хірургічним шляхом з широкими або радикальними краями, коли це технічно можливо. Широкі або радикальні хірургічні краї можуть бути отримані за допомогою операції, що зберігає кінцівку, або з ампутацією кінцівки [17, 53, 54].

Післяопераційна ПТ може бути показана, коли краї резекції є позитивними (при крайових або внутрішньовогнищевих резекціях) після хірургічного видалення. У випадку місцевого рецидиву, який не можна видалити ні за допомогою хірургічного втручання, що зберігає кінцівку, ні за допомогою ампутації, ПТ може розглядатися як паліативне лікування [3, 17].

Легеневі метастази центральної ХС видаляються хірургічним шляхом, якщо це технічно можливо [3, 17, 41-46]. Як варіант, пацієнту може бути запропоновано взяти участь у експериментальному лікуванні [3, 17].

Спостереження

Клініко-інструментальний контроль після хірургічного втручання хворих на ХС малого ступеня злоякісності проводиться кожні 6 місяців протягом перших 5 років і один

раз на рік до 10 років спостереження. Плановим обстеженням є контроль прооперованого сегмента (рентгенографія, КТ або МРТ) та інструментальне дослідження органів грудної клітки (рентгенографія грудної клітки в двох проекціях або КТ грудної клітки).

Пацієнт з високозлоякісними ХС повинні перевірятися кожні 3 місяці протягом перших 3 років, кожні 6 місяців 4-й і 5-й рік і щорічно до 10-го року, з клінічним оглядом, інструментальний контроль місця втручання, який визначається на основі типу втручання та реконструкції (рентгенографія або КТ чи МРТ) та інструментальне обстеження грудної клітки (рентгенографія грудної клітки в двох проекціях, або КТ). (таб.1) [3, 17, 24, 29, 46] (II B).

Периферична хондросаркома

Периферична ХС виникає на поверхні кістки, зазвичай на місці наявного екзостоза або остеохондроми. Периферичний ХС зустрічається рідше, ніж центральна ХС і виникає частіше у чоловіків. Віковий діапазон піку захворюваності у віці від 20 до 50 років, рідко до 20 років і винятково до статевого дозрівання. Переважні місця локалізації – кістки тазу, лопатка, проксимальний відділ стегнової кістки, проксимальний відділ плечової кістки та коліно (дистальний відділ стегнової та проксимальний відділ великогомілкової). Основним симптомом є поява вздуття або збільшення в розмірі з часом у дорослому віці наявного екзостозу. Злоякісна трансформація солітарного екзостозу зустрічається рідко, в порівнянні зі злоякісними перетворенням спадкових множинних екзостозів (10-20% випадків екзостозної хвороби). Розростання екзостозу у зрілому віці завжди змушує думати про розвиток периферичної ХС, особливо в ділянці таза та лопатки. Біль, як правило, незначний або відсутній і не може вважатися ознакою злоякісного переродження [1-3, 55]. Інструментальні дослідження часто демонструють об'ємні новоутворення по типу «цвітної капусти» з явними ознаками периферичної ХС, що виникають на поверхні доброякісного екзостозу.

Стандартні рентгенограми та КТ можуть показати руйнацію кортикального шару в основі новоутворення, який виглядав цілим, що є типовим для доброякісного екзостозу. В інших випадках розвиток периферичної ХС на основі екзостозу виявляється змінами кісткового сегмента з якого походить екзостоз. Зони кальцифікації та осифікації хрящових часточок на периферії новоутворення виглядають розмитими та нерегулярними, а в деяких випадках можуть бути міксоїдні ділянки. *МРТ* має вирішальне значення для оцінки розміру пухлини біля її основи в сегменті кістки, а також наявності skip-метастазів та розповсюдження в навколишні м'які тканини. Також МРТ дозволяє точно оцінити товщину хрящової «шапки», що присутня на поверхні екзостозу. Хрящовий ковпачок розміром більше 1-2 см над наявним екзостозним ураженням, або задокументоване збільшення його розмірів у пацієнтів зі скелетною зрілістю, повинні викликати підозру злоякісної трансформації остеохондроми [1-3, 8, 55]. Динамічна МРТ [8, 9] і ПЕТ КТ з 18 фтордезоксиглюкозою (FDG) можна використовувати для диференціації доброякісного екзостозу від периферичної ХС (дивись центральну ХС) [12]. Остеосцинтиграфія кісток демонструє гіперпоглинання при периферичній ХС, але не дозволяє відрізнити її від доброякісного ураження (слабке накопичення радіофармпрепарату є і при екзостозах) [10].

Клініко-інструментальні критерії злоякісної трансформації екзостоза є [1-3, 8, 55]:

- зростання в розмірах у дорослому віці;

- локалізація: осьовий скелет; тазовий і плечовий пояс; проксимальніше коліна; проксимальніше ліктя;
- хрящова «шапка» > 2 см;
- нечіткі краї у бік навколишніх м'яких тканин;
- зони кальцифікації та окостеніння розмиті та нечіткі.

При гістологічному дослідженні периферична ХС загалом має гістологічний ступінь злоякісності нижче, ніж центральна ХС. Більше двох третин периферичних ХС має 1 ступінь злоякісності, менше третини - 2 ступінь, а 3 ступінь - виняткова знахідка. Гістологічна картина зазвичай демонструє добре диференційовану гіалінову хрящову тканину та ділянки міксоїдної перебудови зустрічаються рідко і спорадично. Як і для центральної ХС, гістологічний ступінь злоякісності периферичної ХС можна визначити лише шляхом повного аналізу пухлини після хірургічного видалення. Збільшення ступеня злоякісності в межах однієї пухлини або при рецидивах може спостерігатися рідше, порівняно з центральними ХС [1-3, 14-16, 55]. При наявності типових клініко-інструментальних критеріїв периферичної ХС біопсія виконується для підтвердження діагнозу перед хірургічним втручанням [1-3, 55]. У деяких випадках при ознаках початкової злоякісної трансформації існуючого екзостозу на ніжці, біопсія може не виконуватися і можна приступати до хірургічного видалення з обов'язковим гістологічним аналізом видаленого матеріала [1, 3].

Хірургічне лікування резекція з широкими або радикальними краями є засобом вибору для периферичної ХС [1-3, 17, 40, 55]. У випадках, коли клінічні та інструментальні ознаки вказують на початкову злоякісну трансформацію хрящової «шапки» екзостозу, можна провести резекцію основи ніжки утворення з широкими краями зі збереженням безперервності кісткового сегмента. У більшості випадків злоякісна тканина поширюється на значну частину екзостозу і на його основу циркулярно оточуючи кістковий сегмент. У цих випадках, зрозуміло, необхідна резекція сегмента [1-3, 17, 55]. Є місця, де важко отримати адекватні хірургічні краї резекції: хребці, кістки тазового і плечового поясу. На периферії ураження, на рівні хрящової шапки, важливо отримати запас здорової тканини за можливості (м'язова тканина; апоневроз; підшкірна жирова клітковина; поверхнева фасція; шкіра) [1-3, 17, 40, 55]. В інших випадках хірургічний край може бути локально крайовим, коли пухлина стикається з важливими анатомічними структурами, які потрібно зберегти (тверда мозкова оболонка; судинні структури; нервові структури; внутрішні органи). Враховуючи те, що значна частина периферичних ХС мають низький ступінь злоякісності, такі краї резекції можуть бути прийнятні [1-3, 17, 40, 55]. З іншого боку, уникайте хірургічного пошкодження псевдокапсули на поверхні хряща до видалення пухлини бо ризик локального рецидива буде високим [1-3, 17, 40, 55]. У деяких випадках периферичної ХС місце розташування пухлини, розміри та її співвідношення з важливими анатомічними структурами роблять зберігаючу операцію неможливою. В таких випадках показано ампутацію кінцівки для отримання адекватних хірургічних країв [1-3, 17, 40, 55].

Після резекції з неадекватними хірургічними краями можна розглядати застосування післяопераційної променевої терапії [3, 17]. У випадках коли неможливо отримати достатні краї резекції навіть при ампутації, може бути показана ПТ з паліативної метою (див. центральна ХС) [3, 17, 47-51].

В даний час хіміотерапія не відіграє жодної ролі в лікуванні периферичної ХС [3, 17, 41-46, 55].

Місцеві рецидиви периферичної ХС є частими, і повинні лікуватися хірургічним методом за тими ж критеріями, що описані для первинної пухлини [1, 3, 17, 53-55]. Велику увагу необхідно приділяти місцевим рецидивам при локалізації в осьовому скелеті та кістках тазового пояса. Зокрема при таких локалізаціях рецидиви периферичної ХС можуть бути нерезектабельні, і пацієнт може померти саме через локальний рецидив, а не від метастатичної дисемінації [1, 53-55].

Метастази в легенях рідше зустрічаються при периферичних ХС порівняно з центральними ХС, і підлягають хірургічному висіченню, якщо це можливо [3, 17, 41-46, 55].

Найбільш значущим прогностичним фактором виживаності при периферичних ХС є гістологічна ступінь злоякісності. Іншими негативними прогностичними факторами, які мають значення для місцевого контролю та виживаності, є анатомічна ділянка (осьовий скелет і тазовий пояс) і розміри пухлини [41-46, 52, 55].

РІДКІСНІ ФОРМИ ХОНДРОСАРКОМИ

Крім «класичних» форм (центральної і периферичної) ХС може виникати в деяких рідкісних варіантах: периостальна; світлоклітинна; мезенхімальна; дедиференційована (центральної і периферичної).

При цих формах методом вибору лікування завжди залишається резекція з широкими краями, але в деяких випадках (дедиференційована та мезенхімальна ХС) використовується системна терапія.

Периостальна хондросаркома (ПХС)

Це рідкісне новоутворення хряща у молодих дорослих, дещо частіше у чоловіків, що локалізується в метадіафізах, як правило, дистального відділу стегнової кістки (задня частина), проксимального відділу великогомілкової або проксимального відділу плечової кістки.

Рентгенологічно це виглядає як радіопрозоре ураження (або іноді з кальцифікаціями), яке походить із зовнішньої поверхні кортикального шару і просувається в м'які частини. Методом вибору в лікуванні є резекція з широкими краями. Прогноз більш сприятливий, ніж при центральній ХС і корелює з гістологічним ступенем злоякісності [1, 56].

Світлоклітинна хондросаркома (СХС)

Рідкісне новоутворення хряща низького ступеня злоякісності, частіше зустрічається у чоловіків, типове для 2-6-го десятиліття життя, і яке зазвичай виникає в епіфізах довгих кісток (стегнової та проксимальної частини плечової кістки), або в плоских кістках. Важливий точний гістологічний диференціальний діагноз з хондробластою. Резекція з широкими краями є лікуванням вибору. Локальні рецидиви та метастази зустрічаються зрідка [1-3, 57-59].

Мезенхімальна хондросаркома (МХС)

Це рідкісне новоутворення з високим ступенем злоякісності з мезенхімальних клітин, локально диференційованих в хрящ. Виникає на II-IV десятиліттях життя зазвичай в кістках тулуба, стегновій кістці або в м'яких тканинах. Рентгенологічно це літичне агресивне ураження з вогнищевими кальцифікаціями. Лікуванням вибору є резекція з широкими полями. ХТ і ПТ показали обнадійливі результати і сучасна тенденція полягає в лікуванні мезенхімальних ХС за протоколами, що використовуються для саркоми Юїнга [17, 60, 61].

Трабектедин може бути варіантом лікування мезенхімальної ХС [V, C].[85] (*Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2021*).

Коментар робочої групи:

Станом на 01.02.2023 в Україні лікарський засіб трабектедин не зареєстрований.

Дедиференційована хондросаркома (ДХС) (центральна або периферична)

Це нехрящова саркома з високим ступенем злоякісності походить від ХС (центральної або периферичної) або енхондроми. Приблизно 15% центральних хондросарком і 5% периферичних містять ділянки дедиференціації. Характерна для віку трохи старшого, ніж класичні хондросаркоми (50-80 років), виникає в 95% випадків в стегновій кістці, тазу, проксимальному відділі плечової кістки та лопатці. Часто пацієнти вже давно мають типові симптоми ХС - біль, що раптово і швидко посилюється, інтенсивний набряк м'яких частин і іноді патологічний перелом при центральному варіанті. Рентгенологічно констатується двофазне ураження: типове зображення енхондроми або ХС низького ступеня, на якому розвивається літичне агресивне ураження [1-3, 62]. Лікування хірургічне і обов'язково зразу агресивне: резекція з широкими полями, а в деяких випадках (особливо якщо є патологічний перелом) необхідно вдатися до ампутації [17, 62-67]. Алгоритм лікування різних підтипів ХС представлено в Таблиці 2.

ХТ при ДХС має обмежену користь, причому відповіді спостерігаються у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію на основі антрациклінів. Повідомлялося про активність гемцитабіну та доцетакселу.[84]. Дані про пазопаніб детально наведено в додатковій таблиці S2, доступній на <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995.86> Є попередні дані про активність імунотерапії та інгібіторів мутантного IDH1 (тобто івосиденібу). Перспективні випробування тривають. (*Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2021*)

Коментар робочої групи:

Станом на 01.02.2023 в Україні лікарський засіб івосиденіб не зареєстрований.

Таблиця 2. Алгоритм лікування ХС

Підтип	Первинне лікування	Спостереження	Рецидив	Лікування рецидива	
G I	Внутрішньовогнищева резекція ± місцевий ад'ювант, широка резекція* при резектабельності або ПТ якщо нерезектабельна	Кожні 6 місяців протягом 5 років, 1 раз на рік до 10 років (РГ або ТГ/МРТ зони ураження і КТ грудної клітини	Рецидив локальний	Широка резекція в разі резектабельності Край +: ПТ ; Край - : спостереження. В разі нерезектабельності: ПТ	
G II – III або ПХС, СХС	Широка резекція* при резектабельності. ПТ якщо нерезектабельна	Кожні 3 місяці протягом 3 років, кожні 6 місяців протягом 5 років, та 1 раз на рік до 10 років (РГ або ТГ/МРТ зони ураження і КТ грудної клітини 1 раз на рік до 10 років (РГ або ТГ/МРТ зони ураження і КТ грудної клітини	Рецидив локальний	Широка резекція в разі резектабельності Край +: ПТ ; Край - : спостереження. В разі не - резектабельності: ПТ	
			метастази	Хірургіч не видалення	
Дедиференційована ХС: широка резекція*, ХТ за протоколом остеосаркоми					
Мезенхімальна ХС: широка резекція*, ХТ за протоколом саркоми Юінга					

*Широка резекція повинна гарантувати краї вільні від пухлини, враховуючи можливість ампутації кінцівки

Рекомендації

Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2021)

- Атипові хрящові пухлини можна лікувати за допомогою кюретажу з місцевим додатковим впливом фенолу, рідкого азоту кісткового цементу (або без такого [IV, B]).

- Хондросаркоми високого ступеня і всі хондросаркоми таза або осьового скелета підлягають хірургічному висіченню з широкими полями [IV, B].
- ПТ можна розглядати при неоперабельному захворюванні (первинному або рецидивуючому), після неповної операції та при полегшенні симптомів [IV, B].
- В даний час високі дози ПТ рекомендуються при хондросаркомах основи черепа [III, B].
- Локалізовані МХС зазвичай лікують неоад'ювантним/ад'ювантним ХТ, що поєднує антрациклін та алкілуючі агенти [IV, C].
- Неоад'ювантний/ад'ювантний ХТ також можна розглядати для локалізованої ДХС [V, C].

ХОРДОМА

У грудні 2013 р. на запрошення Д-рів. Казалі та Стаккіотті, 40 експертів з хордоми, які представляють різні дисципліни з обох боків Атлантики, зібралися в Мілані під час конференції Європейського товариства медичної онкології, щоб розпочати ці амбітні зусилля з кодифікації найефективніших, заснованих на доказах методів лікування хордоми. Фінансування цієї зустрічі надав Chordoma Foundation.

«Хордома — дуже рідкісна пухлина, але за останні 10 років було досягнуто значного прогресу в розумінні біології цього захворювання, і, як наслідок, були представлені нові терапевтичні можливості», — сказав Стаккіотті. «Проте це захворювання залишається складним для лікування та потребує мультидисциплінарного підходу із скоординованим залученням кількох спеціалістів. Ми бачимо велику непослідовність у тому, як лікують пацієнтів з хордомою, що призводить до неоптимальних результатів для багатьох пацієнтів. Тому було очевидно, що потрібен глобальний консенсус щодо лікування цієї пухлини».

Учасники зустрічі погодилися з необхідністю використання міждисциплінарного підходу до хордоми та створення міжнародної спільноти експертів і пацієнтів, щоб поділитися своїми різноманітними точками зору. Протягом 2014 року група розробила та відредагувала рекомендації щодо лікування та підготувала їх для публікації в одному з провідних у світі рецензованих медичних журналів. «Побудова глобального консенсусного підходу до хордоми: позиція спільноти лікарів і пацієнтів», опублікована в журналі *The Lancet Oncology* за лютий 2015 року.

Клінічні рекомендації пропонують безпрецедентний рівень деталізації для хордоми, звертаючись до таких факторів, як:

- Розташування пухлини (основа черепа, хребет або крижі)
- Момент часу (щойно діагностований, рецидивний тощо)
- Методи лікування (хірургія, променева та системна терапія)

«До цього часу медичні експерти ніколи не досягали єдиної думки щодо того, як слід лікувати хордому», — сказав виконавчий директор Chordoma Foundation Джош Соммер, який представив точку зору пацієнта та був співавтором статті. «Це важливе досягнення, оскільки воно дасть можливість пацієнтам і сім'ям у всьому світі приймати мудрі рішення щодо лікування, а також надасть лікарям дорожню карту для найбільш ефективного догляду за пацієнтами з хордомою».

Публікація цих рекомендацій щодо лікування знаменує собою значний крок вперед у зусиллях Chordoma Foundation покращити життя пацієнтів шляхом співпраці з медичною спільнотою для покращення діагностики та лікування цього рідкісного раку. Стаккіотті зазначив, що ця стаття – лише початок. «Потрібно зробити ще більше для вирішення відкритих питань, особливо щодо рецидивів захворювань, і для покращення рівня доказів, що підтверджують кожну рекомендацію. Ми сподіваємося, що найближчим часом ми зможемо знову зустрітися, щоб досягти консенсусу щодо цих додаткових тем».

Щоб отримати доступ до консенсусного документа, який опубліковано в *The Lancet Oncology*, натисніть [тут](#) або надішліть нам електронного листа на support@chordoma.org. Оскільки ця стаття була написана для аудиторії лікарів, Фонд планує перевести звіт у освітній зміст, більш придатний для непрофесійної аудиторії.

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021.

Загальні відомості

Хордома виникає із стійких нотохордальних елементів у хребті (крижовій кістці 50%, рухливий хребет - 20%), в основі черепа - 30%. Позаскелетні випадки вкрай рідкісні. Середній вік діагностики становить 60 років, але ознаки ураження хордомою основи черепа характерні для більш молодшої популяції, включаючи дітей та підлітків. Більш ніж у 40% пацієнтів з хордомою розвиваються метастази, як правило, наприкінці природнього анамнезу і переважно після локального рецидива (ЛР).

Звичайна хордома відзначається ядерною експресією Brachyury (білка, що кодується геном T, ембріональний транскрипційний фактор), і рекомендується для діагностичної оцінки її [V, B] (4). Дедиференційовані хордоми становлять менше 5% випадків і поведуться більш агресивно, ніж звичайні. При високозлоякісному дедиференційованому компоненті часто спостерігається втрата експресії Brachyury. Погано диференційована хордома є високозлоякісним, надзвичайно рідкісним підтипом, який зазвичай вражає дітей та підлітків, відзначається експресією Brachyury та втратою INI1 експресії (зазвичай пов'язаним з делеціями в SMARCB1).(4)

Хордому слід диференціювати від доброякісних пухлин нотохорди, доброякісних уражень із специфічними рентгенологічними ознаками, які вважаються попередниками хордоми. Якщо рентгенологічний вигляд характерний для доброякісних нотохордальних пухлин, біопсія не рекомендується, якщо ураження не змінюється в динаміці. Для хордоми рекомендується передопераційна товстоголова або трепанбіопсія, а біопсійний канал повинен бути включений в хірургічну резекцію. Для хордоми основи черепа передопераційна біопсія не рекомендується, якщо пухлину неможливо досягти легко або безпечно, або якщо існує високий ризик висіву пухлинних клітин [V, C] (87). Початкова стадія повинна включати зображення первинної ділянки, МРТ осевого відділу хребта, КТ грудної, черевної порожнини та тазу.

Лікування

Резекція en bloc (R0) є рекомендованим лікуванням первинного локалізованого захворювання, якщо це можливо та наслідки прийнятні для пацієнта [IV, B].

Для крижової хордоми операцію слід запропонувати як перший вибір у разі уражень, що виникають на рівні 4-го крижового хребця і нижче. Хірургічне втручання завжди слід обговорювати в контексті інших альтернатив у пухлин, що виникають вище 3-го крижового хребця (спинномозкового нерва), враховуючи неврологічні наслідки, пов'язані з хірургічною резекцією [IV, B].

Для хордом основи черепа та верхнього відділу шийного тракту резекція R0 (з негативними краями) може бути виконана дуже рідко, тому резекція R1 (мікроскопічно позитивні краї) повинна бути метою операції [V, B]. Ад'ювантну ПТ завжди слід розглядати при хордомах основи черепа та шийного відділу хребта, а також при крижовій хордомі та хордомі рухомої частини хребта з краями резекції R1.

Якщо резекція en bloc R0 неможлива, пацієнт неоперабельний або хірургічні наслідки неприйнятні для пацієнта, альтернативою є ПТ (без видалення) [V, C]. Через відносну радіаційну стійкість хордом необхідні високі дози (не менше 74 Гр). Терапія важкими частинками дозволяє підвищувати дозу з покращенням локального контролю та виживаності, і її слід розглядати як лікування вибору [II, B] [88,89]. Фотонне опромінення може бути запропоновано, коли оптимальна доза для вогнища ураження не буде критичною для органів ризику [V, B]. ПТ можна проводити після операції або перед операцією з післяопераційним посиленням.

При ЛР хордоми показники виживаності надзвичайно низькі, а локальний контроль рідко досягається. У випадку ЛР, лікування може включати хірургічне втручання та/або ПТ, та/або радіочастотну абляцію, та/або кріотерапію, та/або системне лікування (баланс між захворюваністю, якістю життя та очікуваним контролем за прогресуванням хвороби) [90].

Для олігометастатичного захворювання в окремих випадках можна розглянути хірургічне втручання, РЧА, кріотерапію або стереотаксичну ПТ. ХТ неактивна і, як правило, не рекомендується [V, D]. При звичайній хордомі є попередні дані про активність інгібіторів рецепторів епідермального фактора росту, і ці агенти зараз досліджуються в клінічних дослідженнях. Інгібітори EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) продемонстрували попередню активність у INI1-негативній, погано диференційованій хордомі.

Рекомендації

- Для підтвердження діагнозу настійно рекомендується оцінка ядерної експресії Brachyury у звичайній хордомі [V, B].
- Хірургічне втручання слід запропонувати, якщо хордома виникає з S4 і нижче, або обговорюється в контексті інших альтернатив лікування при пухлинах що виникають вище S3 [IV, B].
- Резекція R1 або R2 з додаванням високодозової ПТ є методом вибору для лікування хордом основи черепа та верхніх відділів шийного тракту [V, B].
- Показаннями для остаточної ПТ є захворювання, при яких резекція R0 або R1 не може бути досягнута за висновком експертного центра (неоперабельні пацієнти та пацієнти що відмовляються від резекції з причин неврологічних післяопераційних порушень) [III, B].
- У разі рецидиву - лікування включає хірургічне втручання та/або ПТ, та/або системну (таргетну) терапію [III, B].

ГІГАНТОКЛІТИННА ПУХЛИНА КІСТКИ (ГКП)

Загальні відомості

Локальний рецидив при ГКП зустрічається до 50% випадків, при цьому поширення на м'які тканини є найбільш впливовим прогностичним фактором. До 5% ГКП метастазують в легені, часто зберігаючи класичну морфологію, тоді як трансформація в злоякісне новоутворення високого ступеня може відбуватися у 1% - 3% пацієнтів. Первинна злоякісна ГКП зустрічаються надзвичайно рідко.

Як звичайні, так і злоякісні ГКП відзначаються мутацією в гені H3F3A, виявлення якої може допомогти в диференційній діагностиці, особливо з остеосаркомою, збагаченою гігантськими клітинами [91]. Демонстрація ядерної експресії мутантного білка G34W H3F3A за допомогою імуногістохімії забезпечує оптимальну діагностику.

Коментар робочої групи: *ГКП не відносяться до злоякісних новоутворень кісток, але має агресивний місцевий перебіг. Робоча група рекомендує класифікувати ГКП за радіологічними критеріями запропонованими Сатрапачі.*

Рентгенологічне стадіювання ГКП за Сатрапачі^

Стадія 1 - Межа між пухлиною та здоровою кісткою має чіткі межі. Кортикальний шар не уражений

Стадія 2 - Поширене літичне вогнище. Кортикальний шар стоншений, можливе його здуття без порушення цілісності.

Стадія 3 - Вогнище без чітких меж з розривом кортикального шару та формуванням м'якотканинного компоненту

Лікування

Варіанти лікування включають внутрішньовогнищевий кюретаж з допоміжною терапією або без неї, та висічення en bloc [IV, A], що є балансуванням між ризиком ЛР та довгостроковим функціональним результатом. Вони були оцінені в кількох проспективних дослідженнях [92,93]. Деносумаб - людське моноклональне антитіло до активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK)-ліганду (RANK-L), який, як відомо, надмірно експресується в ГКП, є стандартним лікуванням при неоперабельних або метастатичних ГКП [III, A] [93, 94, 95]. Його використання в передопераційних умовах у випадках, які потенційно піддаються резекції з високою вірогідністю, обговорюється і має бути зарезервовано для складних випадків [II, C] [96]. Існує все більше доказів що, якщо деносумаб використовується перед операцією (вискоблюванням (кюретаж), хірургічне втручання найкраще проводити через кілька місяців після першого введення, хоча найбільш підходяща тривалість передопераційного лікування ще не встановлена [V, C] [93,94]. Оптимальний графік та тривалість лікування деносумабом у метастатичних або хірургічно невиліковних ГКП також не визначено, а можливі довгострокові побічні ефекти досі в основному невідомі. Попередні дані свідчать про те, що переривання деносумабу може супроводжуватися прогресуванням захворювання. Необхідно контролювати потенційні побічні ефекти (остеонекроз щелепи та атипові переломи). Остеонекроз щелепи є нечастим, але важким і обмежуючим лікування побічним ефектом деносумабу. Можна розглянути

можливість повторного лікування деносумабом у пацієнтів із прогресуючою ГКП після ліквідації цього ускладнення [IV, C] [97] Системне лікування метастатичного ГКП, рефрактерного до деносумабу, має відповідати протоколу остеосаркоми.

Рекомендації

- Варіанти лікування ГКП включають висічення en bloc [IV, A] та внутрішньовогнищевий кюретаж з або без ад'ювантної терапії у ретельно відібраних випадках [IV, C].

- Деносумаб є стандартним методом лікування неоперабельного або метастатичного ГКП [III, A].

- Використання деносумабу в передопераційних умовах для ГКП які потенційно можуть бути резектабельними з високою верогідністю, обговорюється і має бути індивідуалізованим і зарезервованим для складних випадків після міждисциплінарного обговорення [II, C].

ВЕРЕТЕНОПОДІБНІ/ПЛЕОМОРФНІ САРКОМИ КІСТКИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ (ПС)

Лікування

Стратегія лікування та спостереження імітує стратегію лікування та спостереження остеосаркоми, з ХТ і повною резекцією en bloc, включаючи будь-який компонент м'яких тканин (IV, B). [98,99]. ПТ можна розглядати при неоперабельних ураженнях.

Спостереження

Подальше спостереження за первинними пухлинами кісток високого ступеня злоякісності має включати фізичне обстеження, зображення поперечного зрізу та звичайну рентгенограму первинної ділянки (або МРТ або КТ) разом із рентгенографією/КТ грудної клітки. Суворі рекомендації не можуть бути надані за відсутності будь-яких офіційних перспективних досліджень та в контексті різних думок у експертній групі. Рекомендована політика подальшого спостереження може включати оцінку після завершення ХТ, приблизно кожні 2-3 місяці протягом перших 2 років, кожні 6 місяців протягом 3-5 років, кожні 6-12 місяців для років 5-10 і потім кожні 0,5 -1-2 роки відповідно до місцевої практики та інших факторів. КТ грудної клітки, якщо використовується замість рентгенографії грудної клітки, слід проводити за допомогою низьких доз радіаційних методів, особливо у пацієнтів молодого віку.

У разі пухлин кісток низького ступеня злоякісності частота повторних відвідувань може бути нижчою (наприклад, протягом 6 місяців протягом 2 років, а потім щорічно). Пізні метастази, а також ЛР та функціональні порушення можуть виникати через 10 років після встановлення діагнозу, і не існує загальновизнаної точки зупинки спостереження за пухлиною.

Важливо оцінити довгострокові токсичні ефекти ХТ, хірургічного втручання та ПТ длявилікуваних пацієнтів, враховуючи частоту пізніх ускладнень, особливо для пацієнтів, які лікуються як дітей, підлітків та молодих дорослих, залежно від протоколу, і подальше спостереження має бути у поєднанні з клінікою виживаності, якщо вона доступна.

Вторинний рак може виникнути у тих, хто пов'язаний з опроміненням або незалежно від нього. Вторинний лейкоз, особливо гострий мієлоїдний лейкоз, рідко може спостерігатися після ХТ, вже через 2-5 років після лікування. Пацієнти з синдромами схильності до раку потребують спеціалізованого диспансерного спостереження разом із генетичною експертизою.

Рекомендації

- Подальше спостереження за ППК високого ступеня злоякісності може включати фізикальне обстеження, візуалізацію первинної ділянки (або МРТ або КТ) разом із рентгенографією/КТ грудної клітки [IV, B].
- Наступне спостереження, що рекомендується, може передбачати інтервали приблизно кожні 3 місяці протягом перших 2 років; кожні 6 місяців протягом 3-5 років; кожні 6-12 місяців протягом 5-10 років, а потім кожні 0,5-1-2 роки [V, B].
- При ППК низького ступеня злоякісності (місцевоагресивних доброякісних пухлин) частота повторних відвідувань може бути нижчою (наприклад, 6 місяців протягом 2 років, потім щорічно) [V, B].
- Слід оцінювати довгострокові токсичні ефекти ХТ, хірургічного втручання та ПТ, а також продовжувати моніторинг віддалених ефектів протягом більш ніж 10 років після лікування, залежно від протоколу [V, B].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up2021

1. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1022-1039.
2. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246958.
3. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:40-52.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC Publications; 2020.
5. Diaz-Perez JA, Nielsen GP, Antonescu C, et al. EWSR1/FUS-NFATc2 rearranged round cell sarcoma: clinicopathological series of 4 cases and literature review. *Hum Pathol.* 2019;90:45-53.
6. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas with CICrearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: a clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941-949.
7. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, et al. BCOR-CCNB3 fusion positive sarcomas: a clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical behavior of other round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):604-615.
8. Kao YC, Sung YS, Zhang L, et al. Recurrent BCOR internal tandem duplication and YWHAENUTM2B fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy: overlapping genetic features with clear cell sarcoma of kidney. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(8):1009-1020.
9. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-1365.
10. Frezza AM, Botta L, Trama A, et al. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(2):114-120.
11. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, et al. Soft tissue tumors rarely presenting primary in bone; diagnostic pitfalls. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(3):705-730.
12. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11): 2852-2859.
13. Bovee JAF, Baumhoer D, Bloem JL, et al. Primary tumour in bone histopathology reporting guide biopsy specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. 2021. Available at <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissuebone>. Accessed September 14, 2021.
14. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer.* 1985;56(7):1515-1521.
15. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, et al. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J.* 2016;98-B(8):1138-1144.
16. Akerman M. Tumour necrosis and prognosis in Ewing's sarcoma. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1997;273:130-132.

17. Righi A, Pacheco M, Palmerini E, et al. Histological response to neoadjuvant chemotherapy in localized Ewing sarcoma of the bone: a retrospective analysis of available scoring tools. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(7):1778-1783.
18. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;153:106-120.
19. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: American Joint Committee on Cancer; 2017.
20. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2016.
21. Ruengwanichayakun P, Gambarotti M, Frisoni T, et al. Parosteal osteosarcoma: a monocentric retrospective analysis of 195 patients. *Hum Pathol.* 2019;91:11-18.
22. Duhamel LA, Ye H, Halai D, et al. Frequency of Mouse Double Minute 2 (MDM2) and Mouse Double Minute 4 (MDM4) amplification in parosteal and conventional osteosarcoma subtypes. *Histopathology.* 2012;60(2):357-359.
23. 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.
24. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1396-1408.
25. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(2):407-414.
26. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8845-8852.
27. Bajpai J, Chandrasekharan A, Talreja V, et al. Outcomes in non-metastatic treatment naive extremity osteosarcoma patients treated with a novel non-high dose methotrexate-based, dose-dense combination chemotherapy regimen 'OGS-12'. *Eur J Cancer.* 2017;85:49-58.
28. Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occean BV, et al. Results of APIAI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer.* 2020;146(2):413-423.
29. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, et al. EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori.* 2018;104(1):30-36.
30. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon Alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2279-2287.
31. Piperno-Neumann S, Le Deley MC, Rédini F, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1070-1080.

32. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival e a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):633-638.
33. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011;117(19):4522-4530.
34. Matsunobu A, Imai R, Kamada T, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer.* 2012;118(18):4555-4563.
35. Jasnaus S, Meyer U, Potratz J, et al. Craniofacial osteosarcoma experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol.* 2008;44(3):286-294.
36. Frezza AM, Beale T, Bomanji J, et al. Is [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neo-adjuvant treatment? *BMC Cancer.* 2014;14:23.
37. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):710-715.
38. Chou AJ, Kleiner ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2009;115(22):5339-5348.
39. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005;23(3):559-568.
40. de Baere T, Tselikas L, Gravel G, et al. Interventional radiology: role in the treatment of sarcomas. *Eur J Cancer.* 2018;94:148-155.
41. Palmerini E, Torricelli E, Cascinu S, et al. Is there a role for chemotherapy after local relapse in high-grade osteosarcoma? *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(8):e27792.
42. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer.* 2016;16:280.
43. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):446-455.
44. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a noncomparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):120-133.
45. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1424-1431.
46. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011-2018.
47. Longhi A, Bielack SS, Grimer R, et al. Extraskelatal osteosarcoma: a European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer.* 2017;74:9-16.
48. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al. Periosteal osteosarcomae European review of outcome. *Eur J Cancer.* 2005;41(18):2806-2811.
49. Di Giannatale A, Frezza AM, Le Deley MC, et al. Primary cutaneous and subcutaneous Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9): 1555-1561.

50. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 2021;384(2):154-164.
51. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]- fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1113-1117.
52. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3108-3114.
53. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, et al. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in Ewing Sarcoma with pulmonary metastases: results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3192-3202.
54. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):1982-1988.
55. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):1989-1994.
56. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):168- 177.
57. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148-4154.
58. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority EuroEWING99-R1 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2440-2448.
59. Brennan BKL, Marec-Berard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):11500.
60. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N. G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3110-3119.
61. Koshkin VS, Bolejack V, Schwartz LH, et al. Assessment of imaging modalities and response metrics in Ewing sarcoma: correlation with survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3680-3685.
62. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2015;121(3):467-475.
63. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1562-1567.
64. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer*. 2016;61:128- 136.

65. Andreou D, Ranft A, Gosheger G, et al. Which factors are associated with local control and survival of patients with localized pelvic Ewing's sarcoma? A retrospective analysis of data from the EuroEWING99 trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(2):290-302.
66. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1142-1148.
67. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer.* 2010;116(2):443-450.
68. Ronchi L, Buwenge M, Cortesi A, et al. Whole lung irradiation in patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Anticancer Res.* 2018;38(9):4977-4985.
69. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(4):549-553.
70. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):581-584.
71. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(6):795-800.
72. McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):11502.
73. Amadeo B, Penel N, Coindre JM, et al. Incidence and time trends of sarcoma (2000-2013): results from the French network of cancer registries (FRANCIM). *BMC Cancer.* 2020;20(1):190.
74. Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nystrom LM. Survival in mesenchymal chondrosarcoma varies based on age and tumor location: a survival analysis of the SEER database. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(3):799-805.
75. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol.* 2011;224(3):334-343.
76. Wang L, Motoi T, Khanin R, et al. Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51(2):127-139.
77. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, et al. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):849.
78. Amer KM, Munn M, Congiusta D, et al. Survival and prognosis of chondrosarcoma subtypes: SEER database analysis. *J Orthop Res.* 2020;38(2):311-319.
79. Dierselhuis EF, Goulding KA, Stevens M, et al. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD010778.
80. Omlor GW, Lohnherr V, Lange J, et al. Outcome of conservative and surgical treatment of enchondromas and atypical cartilaginous tumors of the long bones: retrospective analysis of 228 patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):134.
81. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2004;55(6):1252-1260. discussion 1260-1252.
82. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):374-381.

83. Italiano A, Mir O, Cioffi A, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2916-2922.
84. Fox E, Patel S, Wathen JK, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist.* 2012;17(3):321.
85. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):188-193.
86. Chow W, Frankel P, Ruel C, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer.* 2020;126(1):105-111.
87. Stacchiotti S, Sommer J, Group CGC. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e71-e83.
88. Demizu Y, Imai R, Kiyohara H, et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: a retrospective nationwide multicentre study in Japan. *Radiother Oncol.* 2020;154:1-5.
89. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol.* 2014;110(2):115-122.
90. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1230-1242.
91. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013;45(12):1479-1482.
92. Gouin F, Rochwerger AR, Di Marco A, et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone. *Eur J Cancer.* 2014;50(14):2425-2431.
93. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1719-1729.
94. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, et al. Is a short-course of preoperative denosumab as effective as prolonged therapy for giant cell tumor of bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(11):2522-2533.
95. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone e multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1384-1390.
96. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2860-2868.
97. Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000663.
98. Nooij MA, Whelan J, Bramwell VH, et al. Doxorubicin and cisplatin chemotherapy in high-grade spindle cell sarcomas of the bone, other than osteosarcoma or malignant fibrous histiocytoma: a European Osteosarcoma Intergroup Study. *Eur J Cancer.* 2005;41(2):225-230.
99. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: a European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3260-3269.

100. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, et al. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33(2):139-144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis.1994;18:421).

Linee guida sioit la diagnosi ed il trattamento del hondrosarcoma, 2011.

1. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors Piccin-Springer Verlag Ed. 1999, pp. 283-315.
2. Unni KK. Cartilaginous lesions of bone. J Orthop Sci 2001;6:457-72.
3. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. Oncologist 2008;13:320-9.
4. Patil S, de Silva MV, Crossan J, et al. Chondrosarcoma of small bones of the hand. J Hand Surg [Br] 2003;28:602-8.
5. Gohla T, van Schoonhoven J, Prommersberger KJ, et al. Chondrosarcoma of the hand. Handchir Mikrochir Plast Chir 2004;36:328-32.
6. Geirnaerdt MJ, Hermans J, Bloem JL, et al. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. Am J Roentgenol 1997;169:1097-104.
7. Ollivier L, Vanel D, Leclère J. Imaging of chondrosarcoma. Cancer Imaging 2003;4:36-38.
8. Geirnaerdt MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, et al. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2000;214:539-46.
9. Yoo HJ, Hong SH, Choi J, et al. Differentiating high-grade from low-grade chondrosarcoma with MR imaging. Eur Radiol 2009;19:3008-14.
10. Hendel HW, Daugaard S, Kjaer A. Utility of planar bone scintigraphy to distinguish benign osteochondromas from malignant chondrosarcomas. Clin Nucl Med 2002;27:622-4.
11. Lee FY, Yu J, Chang S, et al. Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. J Bone Joint Surg Am 2004;86:2677-85.
12. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, et al. 18 FDG-PET applications for cartilage neoplasms. Skeletal Radiol 2005;34:367-74.
13. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. Eur J Nucl Mol Imaging 2004;31:189-95.
14. Dodd, LG. Fine-needle aspiration of chondrosarcoma. Diagn Cytopathol 2006;34:413-8.
15. Skeletal lesions interobserver correlation among experts diagnosticians (SLICED) study group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. J Bone Joint Surg. 2007;89-A:2113-2.
16. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerdt MJ, et al.; EuroBoNet consortium. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. Am J Surg Pathol 2009;33:50-7.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in Oncology. Bone Cancer – version 2.2011 (<http://www.nccn.org>) ultimo accesso: 31/1/2011
18. Tsuchiya H, Ueda Y, Morishita H, et al. Borderline chondrosarcoma of long and flat bones. J Cancer Res Clin Oncol 1993;119:363-8.
19. Bauer HC, Brosjo O, Kreicbergs A, et al. Low risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities: 80 patients followed for 2-25 years. Acta Orthop Scand 1995;66:283-8.

20. Ozaki T, Lindner N, Hillmann A, et al. Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. *Cancer* 1996;77:1292-7.
21. Schreuder HW, Pruszczynski M, Veth RP, et al. Treatment of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid tumors with curettage and cryosurgery. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:120-6.
22. Etchebehere M, de Camargo OP, Tesconi Croci A, et al. Relationship between surgical procedure and outcome for patients with grade 1 chondrosarcomas. *Clinics* 2005;60:121-6.
23. Ahlmann ER, Menendez LR, Fedenko AN, et al. Influence of cryosurgery on treatment outcome of low-grade chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;451:201-7.
24. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, et al. Surgical management of conventional grade 1 chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 2007;463:166-72.
25. Streitbürger A, Ahrens H, Balke M, et al. Grade I chondrosarcoma of bone: the Muenster experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:543-50.
26. Van der Geest IC, de Valk MH, de Rooy JW, et al. Oncological and functional results of cryosurgical therapy of enchondromas and chondrosarcomas grade 1. *J Surg Oncol* 2008;98:421-6.
27. Aarons C, Potter BK, Adams SC, et al. Extended intralesional treatment versus resection of low-grade chondrosarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2105-11.
28. Hanna SA, Whittingham-Jones P, Sewell MD, et al. Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1343-7.
29. Donati D, Colangeli S, Colangeli M, et al. Surgical treatment of grade I central condrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:581-9.
30. Mohler DG, Chiu R, McCall DA, et al. Curettage and cryosurgery for low-grade cartilage tumors is associated with low recurrence and high function. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2765-73.
31. Souna BS, Belot N, Duval H, et al. No recurrences in selected patients after curettage with cryotherapy for grade 1 chondrosarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1956-62.
32. Lack W, Lang S, Brand G. Necrotizing effect of phenol on normal tissues and on tumors; a study on postoperative and cadaver specimen. *Acta Orthop Scand* 1994;65:351-4.
33. Verdegaal SHM, Corver WE, Hogendoorn PCW, et al. The cytotoxic effect of phenol and ethanol on the chondrosarcoma-derived cell line OUMS-27. An in vitro experiment. *J Bone Joint Surg* 2008;90-B:1528-32.
34. Marcove RC, Stovell PB, Huvos AG, et al. The use of cryosurgery in the treatment of low and medium grade chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1977;122:147-56.
35. Pant R, Yasko AW, Lewis VO, et al. Chondrosarcoma of the scapula. Long term oncologic outcome. *Cancer* 2005;104:149-58.
36. Griffi n AM, Shaheen M, Bell RS, et al. Oncologic and functional outcome of scapular chondrosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2250-6.
37. Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, et al. Chondrosarcoma of the pelvis: oncologic and functional outcome. *Sarcoma* 2000;4:161-8.
38. Pring ME, Weber KL, Unni KK, et al. Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A:1630-42.
39. Bergh P, Gunterberg B, Mels-Kindblom JM, et al. Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral and spinal chondrosarcomas: a center-based study of 69 cases. *Cancer* 2001;91:1201-12.
40. Donati D, El Ghoneimy A, Bertoni F, et al. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg* 2005;87-B:1527-30.
41. Gitelis S, Bertoni F, Picci P, et al. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg* 1981;63B:1248-57.
42. Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, et al. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *J Bone Joint Surg* 1999;81-A:326-38.

43. Rizzo M, Ghert MA, Harrelson JM, et al. Chondrosarcoma of bone: analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391:224-33.
44. Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O. Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study. *Ann Oncol* 2001;12:859-64.
45. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg* 2002;84-B:93-9.
46. Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, et al. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1063-72.
47. Moussavi-Harami F, Mollano A, Martin JA, et al. Intrinsic radiation resistance in human chondrosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:379-85.
48. Rhomberg W, Eiter H, Bohler F, et al. Combined radiotherapy and razoxane in the treatment of chondrosarcomas and chordomas. *Anticancer Res* 2006; 26:2407-11.
49. Noel G, Feuvret L, Ferrand R, et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004;55:1252-60.
50. Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:627-38.
51. Schultz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:171-7.
52. Kusuzaki K, Murata H, Takeshita H, et al. Usefulness of cytofluorometric DNA ploidy analysis in distinguishing benign cartilaginous tumors from chondrosarcoma. *Mod Pathol* 1999;12:863-72.
53. Schwab JH, Wenger D, Unni K, et al. Does local recurrence impact survival in low-grade chondrosarcoma of the long bones? *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:175-80.
54. Weber KL, Pring ML, Sim FH. Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma. *Clin Orthop* 2002;397:19-28.
55. Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, et al. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:193-206.
56. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Mavrogenis AF, et al. Survivorship analysis in patients with periosteal chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:199-207.
57. Itala A, Leerapun T, Inwards C, et al. An institutional review of clear cell chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:209-12.
58. Corradi D, Bacchini P, Campanini N, et al. Aggressive clear cell chondrosarcomas: do distinctive characteristics exist? A report of 4 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1673-9.
59. Donati D, Yin J, Colangeli M, et al. Clear cell chondrosarcoma of bone: long time followup of 18 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:137-142.
60. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I, et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008;112:2424-31.
61. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, et al. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* 2007;93:423-7.
62. Littrell LA, Wenger DE, Wold LE, et al. Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases. *Radiographics* 2004;24:1397-409.
63. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2412-8.
64. Bruns J, Fiedler W, Werner M, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma-a fatal disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:333-9.

65. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer* 2006;106:2682-91.
66. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007;43:2060-5.
67. Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, et al. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:987-93.