



Зміст

Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень.....	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	6
Методологія створення клінічної настанови.....	6
РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ ТА ОЦІНКИ РЕКОМЕНДАЦІЙ	8
ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ	9
ДІАГНОСТИКА	9
Клініка	9
Інструментальні дослідження / стадіювання.....	9
Біопсія.....	10
Гістологічна діагностика	10
КРИТЕРІЇ СТАДІЮВАННЯ	12
ЛІКУВАННЯ	14
Хірургічне лікування	15
Променева терапія.....	15
Хіміотерапевтичне лікування	16
Лікування рецидивів саркоми Юїнга	20
СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	21
Літературні джерела.....	23

**Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з
опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
Дєдков Анатолій Григорович	завідувач науково-дослідного відділення онкологічної ортопедії держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку», д.м.н., заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Верьовкіна Наталія Олегівна	науковий співробітник відділення хіміотерапії солідних пухлин держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку»;
Кошик Олена Олександрівна	керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «CSD Лаб» (за згодою);
Климнюк Григорій Іванович	завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку», к.м.н;
Остафійчук Василь Васильович	лікар-онколог відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут раку»;
Сікачєв Сергій Сергійович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії держаного неприбуткового підприємства «Національний інститут 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:

Сивак Любов Андріївна завідувач науково-дослідним відділенням хіміотерапії
Національного інституту раку МОЗ України, професор,
д.м.н.;

Вирва Олег Євгенович завідувач відділення онкоортопедії ДУ «Харківський
інститут патології хребта та великих суглобів,
ім. проф. М.І. Сітенка» професор, д.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

ДС	–	диспансерне спостереження
КТ	–	комп'ютерна томографія
КН	–	клінічна настанова
ЛДГ	–	лактатдегідрогеназа
МДК	–	мультидисциплінарна команда
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ПЕТ	–	позитронно-емісійна томографія
ПНЕП	–	примітивна нейроектодермальна пухлина м'яких тканин
ПТ	–	променева терапія
РКД	–	рандомізоване когортне дослідження
СЮ	–	Саркома Юїнга
УЗД	–	ультразвукове дослідження
РГ	–	рентгенографія
ХТ	–	хіміотерапія

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Саркома Юінга (СЮ) є однією з найагресивніших злоякісних пухлин та другою за частотою серед злоякісних пухлин кісток у дітей і становить 10-15% у структурі захворюваності на саркоми кісток. СЮ рідко зустрічається у дітей віком до 5 років та у дорослих старше 30 років. Пік захворюваності припадає на 10—15 років. Для кісткових сарком характерний швидкий ріст та раннє метастазування. До застосування системної терапії майже у 90% пацієнтів розвивалися метастази.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році в Україні зареєстровано 329 нових підтверджених випадків усіх первинних злоякісних пухлин кісток (187 у чоловіків, 142 у жінок), з них СЮ діагностована у 32 (19 – у дітей та підлітків). У структурі захворюваності на саркоми кісток, саркома Юінга становить 10,1%. Показник захворюваності на злоякісні пухлини кісток склав 0,9 випадків на 100 тис. населення, для СЮ – менше ніж 0,1 на 100 тис. Смертність (грубий показник) склав 0,5 на 100 тис. населення для усіх сарком кісток.

Охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 64,1%. З них отримали: тільки хірургічне лікування 26,4%; комбіноване або комплексне лікування 33,1% пацієнтів.

Відповідно до НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем в охороні здоров'я» (Наказ Мінекономіки від 04.08.2021 № 360-21 «Про затвердження національних класифікаторів»), саркома Юінга кодується як:

C40 Злоякісне новоутворення кісток та суглобових хрящів кінцівок

C41 Злоякісне новоутворення кісток та суглобових хрящів інших та неуточнених локалізацій.

Методологія створення клінічної настанови

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики з розробки та впровадження 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», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2021 № 967. Міністерства охорони здоров'я України.

За основу даної КН обрано настанову з діагностики та лікування СЮ, її різних гістологічних підтипів та стадій, розроблену ISG (*Italian Sarcoma Group*) в рамках стратегічного проекту «Стратегічний альянс проти раку»

Linee guida per il trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

Цей документ був підготовлений та затверджений Консенсусом, що відбувся в Болоньї в ортопедичному інституті Rizzoli 22 та 23 вересня 2010 р. та яким поділилася група експертів (див. Додаток) з рівнем доказовості (I - IV) та ступенями рекомендацій (A-D), що прийнято Американським товариством клінічних онкологів. Заяви, які не супроводжуються рівнем доказів і ступенем рекомендацій є стандартом поведінки, що розділяють групи експертів. З 2010 року до цього часу настанови ISG не зазнали ніяких доповнень у зв'язку із відсутністю нових діагностичних та лікувальних методик з достатнім рівнем доказовості. Проте, для окремих положень члени мультидисциплінарної робочої групи використали додатково нову редакцію клінічної настанови:

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

На основі даної КН «Саркома Юїнга/прімітивна нейроектодермальна пухлина» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Саркома Юїнга/ прімітивна нейроектодермальна пухлина», у якому використані доказові положення КН щодо ефективності медичних втручань, які, також, слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з саркомою Юїнга та прімітивною нейроектодермальною пухлиною (ПНЕП).

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 СЮ та ПНЕП. КН призначена для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, інших фахівців, зацікавлених у підвищенні якості медичної допомоги.

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

РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ ТА ОЦІНКИ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Рівні доказів	
I	Докази, принаймні, і 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
E	Переконливі докази ефективності або несприятливого результату ніколи не рекомендуються

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Первинні пухлини кісток зустрічаються рідко, складають < 0,2% усіх злоякісних пухлин, які були зареєстровані у базі даних EUROCARE (Європейський реєстр раку на основі дослідження виживання та догляду за хворими на рак) [1]. Різні види пухлини мають різну частоту виявленості і кожна має не більше 0,3 випадків на 100 000 населення на рік. СЮ - третя за частотою первинна злоякісна пухлина кісток. Найчастіше виникає у дітей та підлітків, але також зустрічається у дорослих. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 15 років, переважно серед чоловіків (1,5: 1). Частота СЮ становить 0,3 на 100 000 на рік [1 - 4.]. Найбільш частими первинними ділянками виявлення СЮ є кістки кінцівок (50% всіх випадків), за якими слідують таз, ребра та хребці. Однак, потенційно може бути уражена будь-яка кістка, а також можливе походження з м'яких тканин (ПНЕП), особливо у дорослих (30% випадків).

Linee guida per il trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

ДІАГНОСТИКА

Клініка

Біль, набряк, функціональне обмеження без очевидних причинних факторів, підвищення температури, особливо у підлітків і молодих людей, може давати привід підозрювати діагноз СЮ та потребувати діагностичного дослідження в цьому напрямку. У діагностиці відсутні специфічні тести біохімії крові, хоча приблизно у 30% випадків присутні високі значення ЛДГ.

Інструментальні дослідження / стадіювання

Рентгенографія (РГ) у двох проекціях ділянки, де з'явилися скарги, – це перше обстеження, яке рекомендується виконувати, що дозволяє в більшості

випадків запідозрити СЮ. У разі підозри на СЮ рекомендується подальше дослідження у спеціалізованому центрі.

Локальне дослідження має включати, по перше: магнітно-резонансну томографію (МРТ) та комп'ютерну томографію (КТ) з контрастною речовиною. МРТ повинно охоплювати увесь уражений кістковий сегмент із суміжними суглобами. Системне обстеження передбачає проведення: спіральної КТ грудної клітки, сцинтиграфію скелета, біопсію кісткового мозку та / або аспірацію кісткового мозку. Можна констатувати, що поодинокі ураження легень менше 0,5 см, що виявлені при первинному КТ дослідженні, не є метастазами. Однак, ймовірність того, що такі вузлики на спіральній КТ мають метастатичний характер, зростає разом зі зростанням їх кількості та розміру впродовж часу [IV, V]. Зміни щільності або розміру вузликів під час хіміотерапії свідчать про їх метастатичну природу. Слід розглянути можливість біопсійної оцінки вузликів у випадках сумнівних КТ грудної клітки. Те саме стосується позалегенових ділянок будь-яких вторинних локалізацій.

Біопсія

Місцеве визначення стадії пухлини повинно передувати виконанню біопсії. Біопсія повинна підтвердити діагноз СЮ і обов'язково передувати будь-якому лікуванню [III, V]. Місце біопсії повинно бути позначене та зроблене впізнаваним, оскільки слід завжди видаляти шлях біопсії. Необхідно уникати ексцизійної біопсії [III, V]. Біопсія повинна проводитися за направленням, у спеціалізованих центрах хірургом або досвідченим радіологом під контролем КТ або УЗД (керована голкова біопсія). Гістологічна діагностика вимагає спеціальної експертизи з боку патологоанатома або підтвердження з національного референт-центру.

У разі остеолізу та/або патологічного перелому хребта, особливо у молодих пацієнтів з підозрою на СЮ, слід уникати декомпресійної ламінектомії, надаючи перевагу голковій біопсії та термінового переведення до спеціалізованого центру.

Гістологічна діагностика

Усі СЮ є високоепітеліальними пухлинами. Біопсія повинна забезпечити достатньо матеріалу для виконання традиційного гістологічного, імуногістохімічного та молекулярного біологічного дослідження. Рекомендується заморожувати свіжий матеріал та зберігати в певних тканинних банках. Більшість діагнозів СЮ можуть бути встановлені на основі фарбування гематоксиліном, еозином та імуногістохімічного аналізу, який повинен включати експресію CD99, кавеоліну та FLI1. Подальші імуногістохімічні дослідження повинні включати можливість діагностування лімфоми. Виконання

молекулярно-біологічних досліджень для оцінки характерних транслокацій бажано в усіх випадках, якщо це технічно можливо, особливо вони є обов'язковими, якщо є діагностичні сумніви, навіть якщо для цього потрібно виконання повторної біопсії. Референтна лабораторія для діагностики СЮ повинна мати методи FISH та RT-PCR. RT-PCR - це технологія вибору, якщо доступний свіжий матеріал, тоді як FISH - це техніка, яку можна використовувати на матеріалі, закріпленому у парафін. У даний час застосовується метод RT-PCR на аспіраті кісткового мозку, даний метод наразі оцінюється і ні в якому разі не має переваг з точки зору прогностичної оцінки порівняно з цитологією кісткового мозку.

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

Кінцевий діагноз встановлюється після біопсії. СЮ - це мілкокруглоклітинна саркома, позначена транслокацією генів у 85% випадків t (11; 22) (Q24; Q12). Дослідження молекулярної біології показали, що майже усі ці пухлини мають загальну перебудову гена TET-ETS за участю гена EWSR1 на хромосомі t22. Транслокації можуть відбуватися також за участю інших генів: t (21; 22) (q22; q12), t (7; 22) і t (2; 22). В останні роки були виявлені нові форми саркоми з маленькими круглими клітинами та новими транслокаціями, серед яких саркома, що реорганізована за допомогою BCL6-корепрессора (BCOR), та переважно вражає кістку. Тому молекулярне підтвердження є обов'язковим для диференційної діагностики СЮ та інших мілкокруглоклітинних сарком [V, A] (4). Аналіз за допомогою секвенування слід враховувати, коли транслокації не були виявлені традиційними методами [IV, B].

Коментар робочої групи: Основним критерієм встановлення діагнозу 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 діагностиці пухлин кісток та відповідне матеріально-технічне обладнання.

Часто спостерігаються розбіжності в клініко-рентгенологічному діагнозі та морфологічних заключеннях, це потребує додаткового обстеження гістологічного матеріалу в лабораторіях, які мають достатній досвід у проведенні досліджень генних транслокацій за допомогою методу флуоресцентної гібридизації, FISH та цитогенетичних досліджень.

В Україні існує лише декілька лабораторій, які відповідають даним вимогам.

КРИТЕРІЙ СТАДІЮВАННЯ

У даний час користуються двома системами класифікації: класифікація Enneking та нова класифікація TNM/AJCC [18,19]. Друга видається більш інформативною з урахуванням шкір- метастазів та метастазів різних локалізацій.

Таблиця 1. Класифікація Enneking

Стадія	Пухлина (T)	Метастази (M)	Ступінь злоякісності (G)
IA	T1	M0	G1
IB	T2	M0	G1
IIA	T1	M0	G2
IIB	T2	M0	G2
III	T1 or T2	M1	G1 or G2

Пухлина

T1: внутрішньокісткова.

T2: за межами кістки

Метастази

M0: метастази не виявлені.

M1: виявлено регіонарні або віддаленні метастази

Ступінь злоякісності

G1: низький ступінь злоякісності.

G2: високий ступінь злоякісності.

КЛАСИФІКАЦІЯ TNM/AJCC 7-го перегляду

Таблиця 2. Американський об'єднаний комітет із системи визначення стадії раку для первинних злоякісних пухлин кісток (AJCC), діагностованих після 1 січня 2003 р.

Стадія	Пухлина (T)	Лімфатичні вузли (N)	Метастази (M)	Ступінь злоякісності (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 A	Будь яке T	N0	M1a	Будь яке G
IV B	Будь яке T	N1	Будь-яке N	Будь яке G
IVC	Будь яке T	Будь-яке N	M1b	Будь яке G

Пухлина

Tx : первинна пухлина не може бути оцінена

T0: немає доказів первинної пухлини

T1: пухлина 8 см або менше в найбільшому вимірі

T2: пухлина більше 8 см в найбільшому вимірі

T3: розриви пухлини в первинній кістці, skip-метасти

Лімфатичний вузол

NX: регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені

N0: немає метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1: метастаз в регіональний лімфатичний вузол

Віддалені метастази

MX: наявність віддалених метастазів не може бути оцінена

M0: немає віддалених метастазів

M1: віддалені метастази

M1a: метастази в легенях

M1b: інші віддалені метастази

Ступінь злоякісності

G1: високодиференційована

G2: помірно диференційована

G3: низькодиференційована

G4: недиференційована

Коментар робочої групи: 1-ї стадії СЮ не існує (СЮ – завжди високозлоякісна пухлина- G3,G4.) В Україні використовують попередню міжнародну класифікацію TNM 6th edition (6 перегляду) (див. Таблиця 3).

Таблиця 3. Міжнародна TNM класифікація первинних злоякісних пухлин кісток 6 перегляду

Стадія	Пухлина (T)	Лімфатичні вузли (N)	Метастази (M)	Ступінь злоякісності (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

Linee guida per il trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

ЛІКУВАННЯ

Лікування СЮ вимагає централізації пацієнтів у центрах з великим досвідом лікування кісткових сарком або в установах, які відносяться до мережі, що спеціалізуються на саркомах.

У зв'язку з рідкісністю захворювання, пацієнтам рекомендується пропонувати лікування в контексті національних або міжнародних клінічних випробувань. Поєднання системної хіміотерапії та місцевої терапії (хірургічне втручання та / або ПТ) є стандартом лікування СЮ [I, A].

Хірургічне лікування

Хірургічне втручання, де це можливо, є пріоритетним вибором у місцевому лікуванні СЮ [III, A]. Оперативне втручання полягає у видаленні пухлини з широкими краями і збереженні найкращого функціонального відновлення. Хірургічні краї визначаються відповідно як широкі, контаміновані та внутрішньовогнищеві. Визначення хірургічних країв повинно бути результатом тісної співпраці хірурга та патологоанатома. Існує тісний взаємозв'язок між якістю хірургічних країв та ризиком місцевого рецидиву. Внутрішньовогнищеве втручання завжди слід уникати, навіть у випадках ураження хребта з початковим ураженням нервів.

Внутрішньовогнищева хірургія навіть у поєднанні з післяопераційною ПТ, не дає більших переваг, ніж лише ПТ, з точки зору місцевого контролю, і тому немає плануватися [IV, B].

У хірургічних випадках відсоток пацієнтів, які претендують на післяопераційне консервативне лікування, в даний час перевищує 90%.

Рішення щодо неоперабельності повинно бути підтверджене хірургом з достатнім досвідом лікування кісткових сарком.

Під час хірургічної процедури межі зони оперативного втручання повинні бути виділені за допомогою титанових затискачів для будь-якого післяопераційного променевого лікування. Методи реконструкції повинні братись до уваги з урахуванням можливої потреби у післяопераційному променевому лікуванні.

У пацієнтів, які за рішенням МДК отримували ПТ для місцевого лікування, операція може розглядатися після завершення ХТ.

Променева терапія

Саркома Юїнга - пухлина, чутлива до ПТ. ПТ забезпечує хороший відсоток місцевого контролю і показана там, де хірургічне втручання не вважається можливим або онкологічно неадекватне. Якщо, випадково, хірургічні краї були порушені слід проводити лікування післяопераційною ПТ.

Не існує єдиної думки щодо доцільності проведення ПТ у разі широкої резекції та поганої гістологічної відповіді. Немає показань до післяопераційної ПТ у разі негативних країв резекції та хорошої гістологічної реакції.

Обсяг ПТ залежить від поширення пухлини та діагнозу.

У разі виключно ПТ рекомендована кумулятивна доза становить 55-60 Гр.

У разі ПТ пов'язаної з хірургічним втручанням, рекомендована доза становить 40-45 Гр.

Щоденне біфракціонування ПТ, зазвичай, використовується для збільшення інтенсивності лікування та забезпечення кращої інтеграції з хіміотерапією з метою обмеження пізньої токсичності за рахунок найнижчих доз для кожної окремої фракції.

У разі локалізації у хребті, дозу вводять у спинний мозок, та вона не повинна перевищувати 45 Гр.

Нещодавно стали доступні методи ПТ з модуляцією інтенсивності для деяких локалізацій СЮ, що дозволяє підводити більшу терапевтичну дозу на вогнище із збереженням навколишніх тканин. У даний час немає жодних доказів переваги з точки зору застосування цих методів порівняно з традиційними. Подібне міркування стосується терапії важкими частками.

Хіміотерапевтичне лікування

Саркома Юінга - пухлина, яка має підвищений рівень чутливості до хіміотерапії. У зв'язку з цим рекомендується первинне хіміотерапевтичне лікування [III, B].

Після первинної хіміотерапії місцеве лікування буде проведено після оцінки вогнища захворювання за допомогою тих же методів візуалізації, що і на початку діагностики.

Прогностична значимість відповіді на хіміотерапію, оцінену за допомогою динамічних даних МРТ та ПЕТ, на даний момент невідома. Є повідомлення, що повне зникнення м'яких частин пухлинного компонента корелює з кращою виживаністю.

Навіть у «локалізованих» формах на початку місцевого лікування необхідно повторити КТ грудної клітки після первинної хіміотерапії для виключення наявності метастазів у легенях.

Повторення скелетної сцинтиграфії виправдано лише у випадках місцевого прогресування або специфічних симптомів. Гістологічна відповідь на первинну (оцінена по опису хірургічного лікування) хіміотерапію тісно пов'язана з ймовірністю виживання [III, B].

Модальність оцінки гістологічної відповіді прийнята в Італії передбачає, за оцінкою Піччі, три ступені: ступінь 1-й визначає персистенцію осередків «макроскопічних» клітин вогнищ вітальної пухлини, 2-й ступінь визначає збереження «мікроскопічних» вогнищ, 3-й ступінь - відсутність пухлинних клітин. Гістологічна реакція визначається, як добра у випадку 2 або 3 ступеня, погана у випадку 1 ступеня. Рекомендується централізація оцінки некрозу викликаного хіміотерапією.

Хіміотерапевтичні засоби, які в даний час використовуються для першої лінії лікування СЮ: адріаміцин, циклофосамід, іфосфамід, етопозид, вінкрестин, дактиноміцин [I, A].

Клінічні випробування, які зараз проводяться, використовують три-шість циклів (кожні 2-3 тижні) перед місцевим лікуванням, і шість-десять циклів після місцевого лікування та тривалістю загалом 9-12 місяців.

Є повідомлення, що збільшення інтенсивності дози може дозволити скоротити тривалість лікування з такою ж ефективністю [II, B].

Найефективніші протоколи передбачали використання 4–6 препаратів у різних поєднаннях одних з одними. Немає чітких доказів найкращого можливого поєднання.

Коментар робочої групи: адріаміцин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою доксорубіцин.

При проведенні лікування необхідно враховувати, що інтенсивність дози позитивно корелює з виживанням.

Немає міжнародного консенсусу щодо використання методів лікування високими дозами з підтримкою гемопоетичними стовбуровими клітинами. Є, однак, докази, отримані з нерандомізованих досліджень, щодо їх ефективності у пацієнтів із СЮ високого ризику (пацієнти, які погано реагують на первинну хіміотерапію, хворі на метастатичну саркому на початку) [III, B].

Первинна хіміотерапія дозволяє оцінити чутливість пухлини до препаратів, що використовуються шляхом гістологічного дослідження хірургічного елемента, однак наразі немає єдиної думки щодо цього. Ефективність ад'ювантної або післяопераційної хіміотерапії диференційована по відношенню до гістологічної відповіді.

Немає доказів того, що хіміотерапія повинна бути диференційованою за віком, принаймні до 40 років. Завжди слід рекомендувати хіміотерапію незалежно від віку, початку захворювання з урахуванням загального стану пацієнта.

Хіміотерапевтичне лікування пацієнтів хворих на екстраскелетну СЮ - ПНЕП відповідає тим самим критеріям, що і для кісткових форм [III, B].

Щодо ризику безпліддя після хіміотерапії та ПТ рекомендується запропонувати можливість збереження та консервування ооцитів та сперми.

Щодо ризику кардіотоксичності адріаміцину, пацієнтів слід ретельно контролювати за допомогою серійних ехокардіограм.

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

Оскільки злоякісні первинні пухлини кісток є рідкісними онкологічними захворюваннями, та проведення лікування є досить складним, то прийнятий стандарт лікування слід виконувати в референтних центрах або у багатопрофільному центрі, для забезпечення пацієнтів повним спектром лікування [III, A]. У цих центрах терапія, зазвичай, проводиться в рамках можливих перспектив, часто спільних клінічних досліджень або встановлених протоколів лікування.

Багатокомпонентні схеми, включаючи вінкристин (V), доксорубіцин (D), циклофосфамід (C), іфосфамід (I), актиноміцин D (A) та етопозид (E), довели свою ефективність у великих спільних дослідженнях (56, 57, 58). У недавньому великому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів 5-50 років з локалізованою або метастатичною формою СЮ порівнювали європейський режим VIDE та консолідацію VDI або VAI (V, актиноміцин D та I або C) з американським режимом стислої індукції VDC/IE та консолідації IE/VC. Режим VDC/IE зі стислими інтервалами показав перевагу над VIDE, як з точки зору безрецидивної так і загальної виживаності з подібною токсичністю, і у даний час це є переважною схемою першої лінії лікування СЮ [I, B] (59)

Використання високих доз ХТ зі збільшеною дозою алкіліруючого агента та **аутотрансплантацією стовбурових клітин крові** привертало велику увагу при СЮ з 1970-х років. Тільки недавно результати рандомізованих досліджень з бусульфаном та мелфаланом (BuMel) показали, що цей підхід дає перевагу у виживаності для чітко визначених і ретельно відібраних пацієнтів з поганою реакцією на індукцію ХТ та / або об'ємом пухлини більше 200 мл [I, B] (60). Для пацієнтів з легeneвими метастазами, що отримували стандартну терапію з тотальним опроміненням легень або всього тіла, такої переваги не виявлено [II, D].

Для пацієнтів із поганою реакцією на лікування, які отримували VDC/IE при стисненні інтервалу, роль високих доз ХТ не оцінювали. Вибираючи найбільш відповідний режим консолідації, слід враховувати отриману схему ХТ та потребу в ПТ, доцільність якої може бути обмежена у пацієнтів, які отримують (BuMel) через очікувану токсичність.

Як правило, після біопсії проводять до дев'яти циклів індукційної ХТ з подальшим місцевим лікуванням (локальний контроль) та подальшою консолідацією (ХТ). Загальна тривалість лікування становить 10-12 місяців. Оптимальний час для локального контролю (хірургічне втручання або ПТ на вогнище ураження) слід обговорювати на міждисциплінарному рівні, враховуючи первинну локалізацію, розмір, реакцію, очікувані ускладнення після

операції та переносимість. Зміни розмірів, маси пухлини м'яких тканин легко оцінити на МРТ, що є позитивним прогностичним фактором відповіді пухлини. Послідовна оцінка PET КТ може мати додаткове значення (61)

Мета локального контролю - забезпечити лікування всього об'єму тканин уражених пухлиною. Повне хірургічне висічення, де це можливо, вважається найкращим методом локального контролю, враховуючи більший ризик рецидиву при ПТ, якщо вона використовується, як єдиний метод лікування [IV A] (56.62). Хірургічне втручання повинно включати висічення всіх уражених тканин, що спостерігалось перед індукційною ХТ (не тільки пухлинна тканина, що залишилася після зменшення розмірів на КТ). Слід уникати внутрішньовогнищевих хірургічних втручання, оскільки воно не має переваг порівняно з тільки ПТ (56).

Лише ПТ з остаточним наміром слід застосовувати замість операції, якщо повне хірургічне висічення неможливо у випадках із складними локалізаціями, такими як локалізації в осьовому скелеті, коли хірургічне втручання призведе до значних функціональних розладів [IV, A] (56.63). Ад'ювантна ПТ (45 –60 г) значно знижує ймовірність розвитку локального рецидиву у пацієнтів з великими пухлинами (об'ємом > 200 мл), поганою гістологічною відповід'ю або недостатніми хірургічними краями, і її слід рекомендувати за цих умов. [IV, B] (56,64). Також, ад'ювантна ПТ повинна розглядатися у хворих на СЮ з позакрижовими ураженнями кісток таза, незалежно від хірургічних країв, об'єму пухлини або гістологічної реакції, оскільки було доведено, що вона забезпечує кращі показники локального контролю та виживання, порівняно з лише хірургічним втручанням [II,B] (65). Інколи, при встановленні діагнозу СЮ, узгоджується передопераційна ПТ. У такому випадку необхідні менші дози для меншого об'єму тканини, а рівномірність розподілу дози опромінення покращується за відсутності металевих артефактів від внутрішньої фіксації (після хірургічних втручань), що потенційно зменшує тривалість лікування. Використання сучасних методів ПТ, що дозволяють застосовувати високі дози опромінення на вогнище та мінімізувати їх вплив на здорові оточуючі тканин, включаючи важкі частинки, слід розглядати, коли це здається технічно більш доцільним, особливо у дітей та молоді (66)

Лікування дорослих пацієнтів здійснюється за тими ж принципами, що і лікування дітей. Однак, при застосуванні протоколів лікування, розроблених для дітей та пацієнтів у віці ≤ 40 -50 років, необхідно враховувати переносимість терапії літніми пацієнтами. Лікування пацієнтів з екстраскелетними СЮ проводиться за тими ж принципами, що і лікування СЮ кісток, тому в усіх випадках включають ХТ, а також післяопераційну ПТ в більшості випадків, за можливим винятком поверхневих уражень.

Пацієнти з метастазами на момент встановлення діагнозу лікуються так само, як і пацієнти з локалізованим захворюванням, але їх прогноз гірший. Доведено, що місцеве лікування метастазів, особливо за наявності відповіді на лікування метастатичного захворювання, пов'язане з поліпшенням результату, і тому його слід використовувати [II, B] (67). За цих умов можна використовувати опромінення усієї поверхні легень, особливо коли є повна ремісія усіх метастазів в легенях, хоча дані, що демонструють поліпшення результатів, відсутні [III, C] (68). У пацієнтів з олігометастатичним ураженням кісток, місцевим контролем слід вважати використання ПТ [IV, B] (67). Роль високих доз ХТ у пацієнтів з позалегеневими метастазами залишається суперечливою, і немає рандомізованих даних на підтримку її використання [III, D].

Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

Лікування рецидивів саркоми Юїнга

У разі рецидиву захворювання, місце рецидиву та інтервал його появи є основними прогностичними факторами.

У пацієнтів із вільним інтервалом більше 36 місяців і рецидивом у вигляді легеневих метастазів рекомендується хірургічне лікування легеневих метастазів, де можливо, і/або ПТ на ділянку легень [IV, B]. У інших ситуаціях завжди рекомендується призначення хіміотерапії.

Не існує стандарту ХТ лікування рецидиву СЮ. Іфосфамід у високих дозах, топотекан та циклофосфамід, іринотекан і темозоломід є активними схемами хіміотерапії у пацієнтів з рецидивом СЮ [III, B].

Не існує єдиної думки щодо ефективності високодозової терапії з підтримкою гемопоетичними стовбуровими клітинами у пацієнтів з рецидивом.

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

Рецидиви СЮ, чи то місцеві чи з віддаленими метастазами, майже завжди призводять до смерті, хоча подальші відповіді на ХТ є частими та потенційно цінними. Найбільш послідовним прогностичним фактором є час рецидиву (більше ніж через 2 роки після початкового діагнозу найкращий результат)(69). ХТ рецидивів СЮ не є стандартизованою та включає алкілюючі препарати (циклофосфамід та іфосфамід) у поєднанні з інгібіторами топоізомерази (етопозид та топотекан), іринотекан з темозоломідом, гемцитабін та доцетаксел, високи дози іфосфаміду або карбоплатин з етопозидом [III,B] (70.71). У той час як результати дослідження rEECur (International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma

Reescur), першого РКД в цій ситуації, припускають, що гемцитабін і доцетаксел є слабшим режимом лікування, при цьому темозоломід плюс іринотекан також поступається комбінації топотекану з циклофосфамідом та високим дозам іфосфаміду(72). Дані щодо кабозантінібу та регорафенібу детально описані за посиланнями [Supplementary Table S2](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>.(43)

Для окремих пацієнтів з безрецидивним періодом ≥ 2 років, які досягли повної ремісії за допомогою лікарських засобів та/або хірургічного втручання, можна розглянути можливість консолідації з використанням високодозової ХТ [V, C].

Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Метою диспансерного спостереження (ДС) є негайне виявлення місцевого та/або системного захворювання, оцінка стану та функціональних результатів проведених терапевтичних процедур та оцінка відстрочених ефектів лікування. Потрібно залучати додаткових спеціалістів за конкретних потреб. ДС пацієнта з саркомою Юїнга завжди повинне передбачати консультації онколога та хірурга. Консультація лікаря з променевої терапії рекомендується пацієнтам, які отримують ПТ.

Хіміотерапія та ПТ обтяжені пізніми наслідками, та потребують дослідження серцевосудинної, ниркової, дихальної, репродуктивної, ендокринної систем та обміну речовин. Відомий ризик вторинного раку, як солідних новоутворень так і гематологічних. Елементи контролю за цими ризиками повинні бути частиною спостереження за пацієнтами хворими на саркому Юїнга. Не проводилося жодних досліджень щодо впливу на виживання використання рентгенографії грудної клітки у порівнянні з КТ грудної клітки без контрасту, але, очевидна більша чутливість КТ, порівняно з рентгенографією, у виявленні легневих вузлів. Тому застосування КТ рекомендується при спостереженні саркоми Юїнга. КТ грудної клітки, зазвичай, слід робити без контрасту. КТ дослідження з контрастом слід проводити у випадку підозри на метастази у середостіння.

Місцевий рецидив у випадку скелетної саркоми Юїнга, можна оцінити за допомогою РГ дослідження, якщо не зазначено інше. У випадку ПНЕП показано проведення УЗД та/або МРТ.

Високий ризик скелетних метастазів при СЮ обґрунтовує проведення скелетної сцинтиграфії при спостереженні. Впродовж перших трьох років її доцільно проводити щорічно, а згодом після цього терміну - у разі клінічної

потреби. Скелетну сцинтиграфію слід завжди проводити у випадку позакісткових та місцевих рецидивів.

Роль ПЕТ та МРТ всього тіла у спостереженні пацієнта із СЮ досліджується. Цілком можливо, що це може дати додаткову інформацію щодо пацієнтів, які отримують виключно ПТ. Немає показань до застосування КТ або УЗД черевної порожнини у спостереженні пацієнта з локалізованою саркомою Юїнга, якщо не має іншого клінічного показання.

Ми рекомендуємо щоквартальне обстеження протягом першого року після припинення терапії, щоквартально на другий та третій рік. Згодом частота може становити 1 раз на шість місяців, а КТ-скринінг грудної клітки можна замінити/чередувати з РГ. Протоколи дослідження можуть вимагати часу та інших методів.

Пацієнтів слід інформувати щодо можливості пізнього рецидиву (понад 10 років) та пізніх наслідків лікування. Необхідно запропонувати пацієнту можливість продовження спостереження навіть після 10 років. Рішення щодо припинення спостереження після 10-го року повинно бути спільним.

Літературні джерела

Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing, 2010

1. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
2. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503–519.
3. Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163–170.
4. Picci P, Vanel D, Briccoli A et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12: 1601–1604.
5. Benz MR, Tchekmedyian N, Eilber FC et al. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 345–351.
6. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34): 5435–41.
7. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd, Eary JF. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34): 8828–34.
8. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2002.
9. Simon MA. Biopsy of Musculoskeletal Tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1253–1257.
10. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
11. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ et al. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005; 75: 187–191.
12. Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE et al. Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2004; 35: 1173–1178.
13. Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing
14. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett*. 2007 Aug 28;254(1):1–10.
15. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma: a cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 21–25.
16. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994 Aug 4;331(5): 294–9.
17. Machado I, Noguera R, Pellin A et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RTPCR. *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 189–199.
18. Fagnou C, Michon J, Peter M, Bernoux A, Oberlin O, Zucker JM, Magdelenat H, Delattre O. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol*. 1998;16(5):1707–11.

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. van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 57–71.
20. Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin kelet Radiol* 2000; 4: 137–146.
21. Picci P, Bohling T, Bacci G et al. Chemotherapy-induced tumour necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553-1559.
22. 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 at Oncol Biol Phys 2003; 55: 168–177.
23. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
24. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies: 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83. 24 Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing
25. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup *Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
26. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG #8346. Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:125–135.
27. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):465-70.
28. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 631–640.
29. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO et al. Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: a longterm follow-up of the First Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664-1674.
30. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
31. Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment–cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.
32. Granowetter L, Womer R, Devidas M et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27 (15): 2536-41.
33. Ferrari S, Palmerini E, Alberghini et al. Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, actinomycin D, ifosfamide, and etoposide in adult and pediatric patients with nonmetastatic Ewing sarcoma. Final results of a monoinstitutional study. *Tumori*. 2010;96(2): 213-8.

34. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol*. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print].
35. Castex MP, Rubie H, Stevens MC et al. Extraosseous localized ewing tumors: improved outcome with anthracyclines--the French society of pediatric oncology and international society of pediatric oncology. *J Clin Oncol*. 2007;25(10): 1176-82. 25 Linee Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing
36. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
37. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24(24): 3997-4002.
38. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
39. Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transpl* 1995; 15: 697-705.
40. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
41. Bacci G, Briccoli A, Picci P, Ferrari S. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 999-1001.
42. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(20): 3284-91.
43. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
44. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132–139.
45. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, Staals E, Berta M, Balladelli A, Picci P, Fagioli F, Bacci G, Vanel D. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52 (5): 581-4.

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 YWHAE-NUTM2B 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. In press.
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 neoadjuvant 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, Kleinerman 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. Extraskkeletal 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 osteosarcoma: a 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, Bacsí 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).