

Alexander Klein¹, Hans Roland Dürr¹

Diagnostik und Therapie der primären malignen Knochentumore

Therapy of primary malignant bone tumors

Zusammenfassung: Primär maligne Knochentumoren sind seltene Entitäten. Häufig sind Kinder und Jugendliche betroffen. Die Diagnostik dieser Tumore ist nicht immer durch eine Gewebeuntersuchung allein möglich und bedarf der interdisziplinären Teamarbeit erfahrener Ärzte. Die Prognose der Patienten hängt stark von Entität, Differenzierungsgrad und Art der durchgeführten Therapie ab. In den meisten Fällen ist eine sichere weite Resektion des Sarkoms von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis der Behandlung. Bei vielen Sarkomen ist die multimodale Therapie unabdingbar. In den letzten Jahrzehnten konnte so eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreicht werden.

Schlüsselwörter: Knochentumor, Chondrosarkom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, multimodale Therapie

Zitierweise

Klein A, Dürr HR: Diagnostik und Therapie der primären malignen Knochentumore
OUP 2018; 7: 083–088 DOI 10.3238/oup.2018.0083–0088

Summary: Primary malignant bone tumors are a rare entity. Children and adolescents are most often affected. The diagnosis is difficult in many cases. It requires interdisciplinary teamwork of experienced surgeons, radiologists and pathologists. The prognosis of the patients depends on entity, differentiation and type of therapy. In general, a wide resection is essential for the outcome of the treatment. A multimodal therapy is standard in most sarcoma patients. Significant improvement of survival has been achieved in recent decades.

Keywords: bone tumor, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing sarcoma, multimodal therapy

Citation

Klein A, Dürr HR: Therapy of primary malignant bone tumors
OUP 2018; 7: 083–088 DOI 10.3238/oup.2018.0083–0088

Einleitung

Knochensarkome sind sehr selten. Betrachtet man die Gesamtzahl der malignen Knochentumoren, so sind der Großteil davon Metastasen. Im Jahr 2014 gab es in der Bundesrepublik geschätzt 760 Neuerkrankungen mit der Diagnose „Knochensarkom“. 126 Patienten waren jünger als 20 Jahre (16,6 %). Männer waren mit 425 Patienten (56 %) bevorzugt betroffen.

Der Anteil an allen Tumorneuerkrankungen beträgt lediglich circa 0,3 %, die Inzidenz circa 2 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Entsprechend schwierig ist deshalb die sichere und zügige Diagnostik dieser Erkrankungen [15].

Diagnostik der primären malignen Knochentumore

Die Symptome, die zur Einleitung der weiteren Diagnostik führen, sind in der Regel anhaltende Schmerzen, Schwellung, Gelenkfunktionseinschränkungen und seltener Knochenläsionen als radiologischer Zufallsbefund oder pathologische Frakturen.

Als Standard der lokalen Diagnostik gelten ein Röntgenbild in 2 Ebenen (ggf. zusätzlich Spezialebenen) und eine MRT des gesamten betroffenen Kompartiments mit Kontrastmittel. Diese Darstellung der gesamten Region ist wesentlich, da zum Beispiel bis zu 6,5 % der high-grade Osteosarkome lokale Metastasen (im Sinne von Skip-Läsionen) auf-

weisen [25]. Außerdem dient die MRT der Beurteilung der Lagebeziehung von extraossären Tumoranteilen zu Gefäß- und Nervenstrukturen.

Zur Beurteilung der systemischen Ausbreitung der Erkrankung kann nach Verfügbarkeit eine PET-CT oder zumindest eine Computertomografie des Thorax und Abdomens mit zusätzlicher Skelettszintigrafie durchgeführt werden.

Es gibt keine spezifischen Tumormarker. Häufig können aufgrund der ausgeprägten Knochendestruktion und -nekrosen LDH- und AP-Werte deutlich erhöht sein.

Ist die lokale Bildgebung erfolgt, kann die Probegewinnung geplant werden. Dies sollte im Idealfall durch den

¹ Schwerpunkt Tumororthopädie, Klinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation; Klinikum der Universität München

später versorgenden Operateur oder in enger Abstimmung mit ihm erfolgen. Eine möglichst minimalinvasive, schnell verfügbare und valide Methode sollte angewandt werden. So können Stanzbiopsien in Lokalanästhesie u.U. auch bildwandlergesteuert durchgeführt werden. Ist die Treffsicherheit fraglich oder besteht die Gefahr der Verletzung von wichtigen Leitstrukturen, so sollte die Biopsie Ultraschall- oder CT-gesteuert erfolgen. Als Alternative steht eine Inzisionsbiopsie zur Verfügung, bei der das Tumorgewebe unter Sicht gewonnen werden kann. Der Zugang für die Biopsie sollte immer im späteren Zugangsbereich für die Tumorresektion liegen und sollte möglichst klein gehalten werden. Nicht betroffene Kompartimente dürfen nicht kontaminiert werden. Für eine suffiziente Hämostase ist zu sorgen, eine Nachblutung sollte auf jeden Fall vermieden, ggf. eine Drainage wundnah ausgeleitet werden.

Besteht eine pathologische Fraktur, so ist die operative intraläsionale Frakturversorgung zu unterlassen. Sie kann entweder durch Gips-/Orthesenruhigstellung oder durch einen extraläsional angebrachten Fixateur externe erfolgen.

Die histologische Diagnose der primären malignen Knochentumore ist schwierig und bedarf der Mitarbeit eines erfahrenen Pathologen. Häufig ist die Diagnosestellung, insbesondere bei low-grade Sarkomen, allein anhand des pathologischen Befunds nicht möglich und muss in Zusammenarbeit mit Klinikern und Radiologen erfolgen, manchmal unter der Zuhilfenahme radiologischer Verlaufsbefunde. In Fällen, in denen die sichere Diagnosestellung nicht möglich ist, sollte eine Referenzpathologie eingeholt werden.

Grundsätze der operativen Versorgung und Möglichkeiten der Rekonstruktion

Ein erheblicher Teil der primären malignen Knochentumore muss reseziert werden. Man unterscheidet hier verschiedene Ansätze der Radikalität der Resektion (Tab. 1) [11]:

- Die intraläsionale Resektion kommt in den seltensten Fällen, z.B. für das atypische Enchondrom (low-grade Chondrosarkom der Extremitäten) infrage. Hier sollte man ggf. die intraoperative

	Resektionsebene	Pathologisches Ergebnis	R-Status
Intraläsional	Im Tumor	Tumor randbildend	R2, R1
Marginal	Extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe	Tumor randbildend	R1
Weit	Außerhalb des reaktiven, im normalen Gewebe	Tumorfreier Resektionsrand	RO
Radikal	Extrakompartimental	Tumorfreier Resektionsrand	RO

Tabelle 1 Unterschiedliche Grade der Radikalität der Tumorresektion nach Enneking [11]

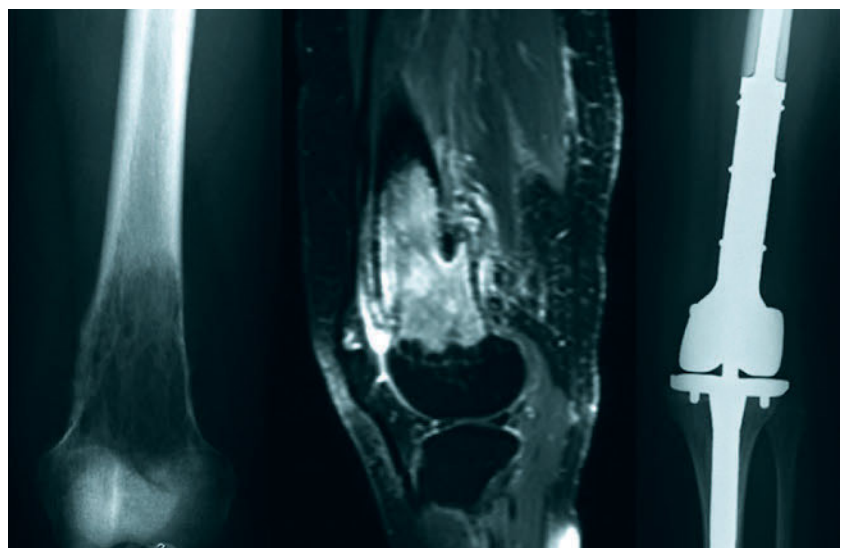


Abbildung 1 22-jährige Patientin mit zentralem fibroblastischem Osteosarkom des distalen Femurs und pathologischer Fraktur. Versorgung mit einer MUTARS-Prothese.

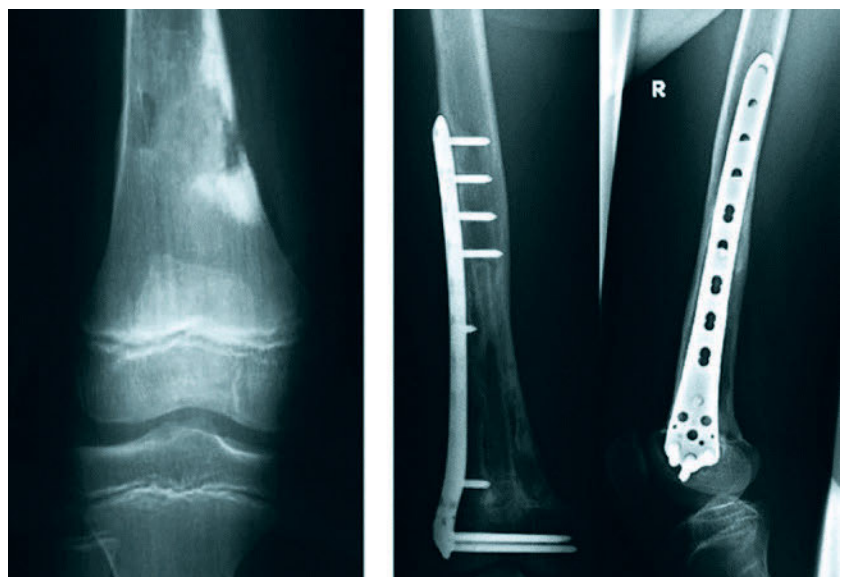


Abbildung 2 12-jähriger Junge mit zentralem Osteosarkom des distalen Femurs. Ergebnis nach der chirurgischen Versorgung mittels biologischer Rekonstruktion 4 Jahre postoperativ.

Anwendung von Adjuvantien zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos erwägen.

- In der Regel wird ein maligner Tumor weit reseziert. Ein Sicherheitsabstand ist einzuhalten.
- Eine radikale Resektion (Kompartimentresektion) bedingt zumeist eine höhere Invalidisierung des Patienten und ist selten indiziert.

Die Resektion eines Sarkoms im Gesunden ist entscheidend für das Lokalrezidivrisiko und die Prognose des Patienten. Die weite Resektion longitudinal im Knochen ist in der Regel unproblematisch, viel schwieriger ist es, bei der Präparation der extraossären Tumoranteile eine R0-Resektion zu erreichen. Der Abstand als absoluter Wert hat in letzten Jahrzehnten an Bedeutung verloren, wichtig ist die Resektion im Gesunden [8, 21, 24].

Es entstehen fast immer rekonstruktionsbedürftige Knochendefekte. Die typische epi- und metaphysäre Lage der Tumore erschwert die Versorgungsmöglichkeiten zusätzlich. Grundsätzlich bestehen 2 Möglichkeiten der Defektrekonstruktion: biologische und endoprothetische Rekonstruktion (Abb. 1). Die modernen Tumorprothesen bieten zwar die Möglichkeit einer exakten anatomischen Rekonstruktion des Defekts, jedoch bringen sie langfristig weitere Probleme mit sich [13]. Daher sollte insbesondere bei jüngeren Patienten der biologischen Rekonstruktion der Vorzug gegeben werden (Abb. 2). Ist hier eine Ausheilung erreicht, besteht ein lebenslang stabiler Zustand. Die extremitäten-erhaltende Resektion ist dabei in ca. 90 % der Fälle möglich.

Lässt sich der Tumor aufgrund der Ausdehnung nicht extremitäten-erhaltend operieren, so muss eine Amputation in Erwägung gezogen werden. Auch die Umkehrplastik fällt in dieses Verfahren, erlaubt aber den partiellen Erhalt der Extremitätenfunktion.

Chondrosarkom

Chondrosarkome treten in verschiedenen Subtypen (Tab. 2) mit äußerst unterschiedlichem Verhalten auf, insgesamt sind sie die zweithäufigste Gruppe der primär malignen Knochentumore nach den Osteosarkomen. Ihre Gemeinsamkeit ist die Produktion einer chondroiden Matrix [10].

Subtyp/ Bezeichnung	Häufigkeit in %*	Alters- spitze*	Besondere Merkmale
Zentrales CS	57,3	6. Dekade	Zentrale Lage, häufiger low-grade
Peripheres CS	18,6	4. Dekade	Zentrale Lage, häufiger low-grade
Periostales CS	2,5	4. Dekade	Trotz der high-grade Komponente gute Prognose bei alleiniger operat. Therapie
Dedifferenziertes CS	15,7	7. Dekade	Sehr aggressiv, multimodale Therapie, sehr schlechte Prognose
Mesenchymales CS	1,6	3. Dekade	Häufig junge Patienten, axiales Skelett, frühe Metastasie- rung und schlechte Prognose, multimodale Therapie
Klarzell-CS	2,7	5. Dekade	low-grade Sarkom, passiv, selten Metastasierung

*: Quelle [14]

Tabelle 2 Häufigste Subtypen der Chondrosarkome (CS) und ihre Typisierung

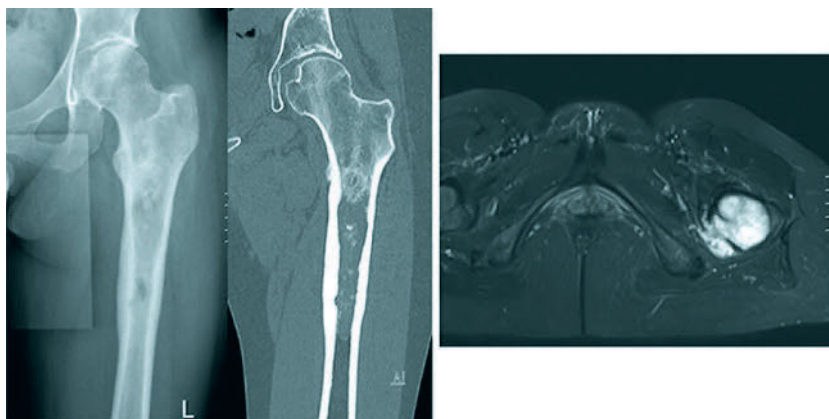


Abbildung 3 46-jährige Patientin mit einem G2-Chondrosarkom des proximalen Femurs. Auffällig ist die Verdickung und endostale Arrosion der Kortikalis in der CT mit Ausbruch aus dem Knochen in der MRT.

Der wichtigste Faktor für die Therapieentscheidung und Prognose ist das Grading des Tumors. Während die low-grade Chondrosarkome (z.B. atypische Chondrome) ein eher wenig aggressives Wachstum und selten eine Metastasierung zeigen, liegt die Überlebensrate der Patienten mit G3-Chondrosarkomen nur bei 30–50 % nach 10 Jahren. Die Besonderheit der Lokalrezidive der hochdifferenzierten Chondrosarkome ist das sogenannte „Upgrading“, bei denen in ca. 13 % der Fälle das Lokalrezidiv schlechter differenziert sein kann als der primäre Tumor [2, 4].

Besonderer Beachtung bedürfen die sekundären Chondrosarkome, die auf dem Boden bereits bestehender benignen chondroider Läsionen entstehen. Während bei solitären Läsionen das Risiko der Entartung für das gesamte Leben weit im niedrigen einstelligen Prozentbereich liegt, erreicht dieses Risiko bei Patienten mit M. Ollier (multiple Enchondromatose) oder Maffucci-Syndrom (zusätzlich multiple Weichteilhämangiome) 50 % [27, 20, 1]. Die stammnahen Tumore sollten engmaschiger beobachtet werden, da sie ein höheres Malignitätspotenzial aufweisen als die körperfremden Läsionen.

Subtyp/ Bezeichnung	Häufigkeit in %*	Alters- spitze*	Besondere Merkmale
Klassisches OS	75,9	2. Dekade	High-grade, multimodale Therapie
Teleangiiek- tatisches OS	6,1	2. Dekade	Schwierige Diagnostik (vs. AKZ), multimodale Therapie
Parosteales OS	4,8	3. Dekade	Low-grade, häufig nur chirurgische Therapie
Periosteales OS	1,4	2. Dekade	Intermediate-grade, häufig nur chirurgische Therapie
Sekundäres OS	4,3	7. Dekade	High-grade, multimodale Therapie, schlechte Prognose

*: Quelle [14]

Tabelle 3 Subtypen der Osteosarkome (OS) und ihre Typisierung

In der radiologischen Diagnostik sieht man häufig Osteolysen mit begleitenden Sklerosierungen und Kalzifikation der chondroiden Matrix. Endosteale Kortikalisarrosionen und extraossäre Tumoranteile können als Hinweise auf schlechter differenzierte Chondrosarkome dienen (Abb. 3). Liegt ein scheinbares Osteochondrom (kartilaginäre Exostose) vor, so ist eine Knorpelkappe mit der Dicke > 1,5–2 cm mit möglicher Kalzifikation ein Hinweis auf die Entartung des ursprünglich benignen Tumors [12, 7].

Die Standardtherapie eines Chondrosarkoms bleibt die weite Resektion. Bekannt ist eine schlechte Sensibilität gegenüber der systemischen Chemo- oder Immuntherapie sowie der lokalen Strahlentherapie. Einige Autoren weisen auf die Möglichkeit des intraläsionalen Vorgehens bei atypischen chondroiden Tumoren (oder Chondrosarkomen G1) hin. Die Anwendung von Adjuvantien kann hier das Risiko eines Lokalrezidivs reduzieren [18, 14].

Die Radiotherapie hat einen begrenzten Stellenwert bei grundsätzlich zellarmer Matrix mit niedriger Zellteilungsrate. Zusätzlicher Nutzen ist bei den dedifferenzierten, mesenchymalen und myxoiden Chondrosarkomen belegt, welche grundsätzlich als strahlensensibler gelten [6], nicht resektable Läsionen (Becken, Wirbelsäule) können z.B. mit einer Partikeltherapie behandelt werden.

Die dedifferenzierten und mesenchymalen Chondrosarkome sollten aufgrund ihres aggressiven Verhaltens auch

einer systemischen Therapie zugeführt werden. So wird die Chemotherapie analog zum EURO-B.O.S.S.-Protokoll empfohlen. Patienten mit high-grade mesenchymalen Chondrosarkomen profitieren von der systemischen Behandlung auf der Basis von Ifosfamid und Doxorubicin und klassischen Protokollen der Weichteilsarkome [17, 5].

Osteosarkom

Osteosarkome sind die häufigsten primären malignen Knochentumore, die sich durch eine Osteoidproduktion auszeichnen. Auch die heterogene Familie der Osteosarkome beinhaltet eine Vielzahl an Subtypen, die sich in ihrem Verhalten stark unterscheiden (Tab. 3).

Ein typischer Osteosarkom-Patient ist ein männlicher Jugendlicher (2. Lebensdekade, Geschlechterverhältnis m:w 1,4:1), der mit kniegelenknahen Schmerzen und Schwellung auffällt, im Verlauf progredient. Circa 63 % aller Osteosarkome sind kniegelenknah lokalisiert, in über 90 % metaphysär [22]. Die primäre Symptomatik im Sinne einer pathologischen Fraktur ist selten.

In der radiologischen Abklärung zeigt sich normalerweise eine Osteolyse mit osteoblastischen Inseln und Destruktion der Kortikalis, extraossäre Tumoranteile können nachgewiesen werden. Jedoch liegen bei den unterschiedlichen Subtypen sehr differente Merkmale in der Diagnostik vor (Abb. 4–6).

Auch bei den Osteosarkomen unterscheidet man die primäre und sekundä-

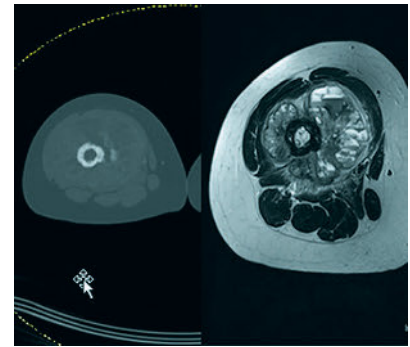


Abbildung 4 Teleangiektatisches Osteosarkom des Femurs, extraossär blutgefüllte Zysten, die große Ähnlichkeit zu einer aneurysmalen Knochenzyste (AKZ) aufweisen.

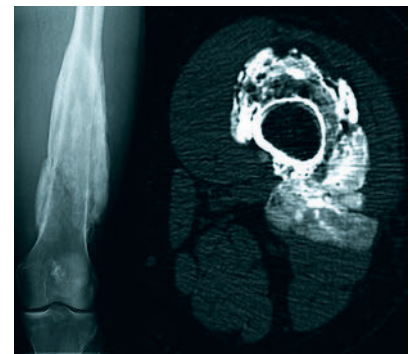


Abbildung 5 Großes parosteales Osteosarkom des Femurs. Der Markraum ist nicht betroffen.



Abbildung 6 Zentrales fibroblastisches Osteosarkom des Femurs. Große Osteolyse ohne wesentliche Kalzifikationen.

re Form, z.B. die sekundäre Form, die auf dem Boden eines M. Paget oder einer vorausgegangenen Bestrahlung entstand. Diese Osteosarkome bedeuten ein schlechteres Therapieansprechen und daraus resultierend eine deutlich schlechtere Prognose [23].

Die Therapie erfolgt interdisziplinär in enger Abstimmung aller beteiligten Fachdisziplinen. Die Osteosarkome neigen zur frühen Metastasierung (bis zu 20 % zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachweisbar, im Verlauf bis zu 80 %), daher gehört im typischen Fall die neoadjuvante Chemotherapie zwingend zum Standard der Behandlung. Jüngeren Patienten bis 40 Jahre werden aktuell analog EURAMOS-1 behandelt, ältere Patienten nach EURO-B.O.S.S.-Protokoll.

Die Resektion des Osteosarkoms ist häufig eine Herausforderung, da die extraossären Anteile der Tumore eine massive Ausdehnung erreichen können und Kontakt zu Gefäßen und Nerven besteht. Die OP-Planung muss sorgfältig durchgeführt werden, eine kompromisslose Radikalität mit dem Ziel einer sicheren R0-Resektion ist unabdingbar und für das Überleben der Patienten entscheidend.

Unter der multimodalen Therapie und bei vollständiger Tumorresektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne primäre Metastasierung bei aktuell über 70 %. Die Prognose ist dabei stark vom Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie abhängig.

Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom ist ein meist ossär lokalisierter maligner Tumor mit in der HE-Färbung kleinen blauen runden Zellen, die durch die Expression der EWS/ETS-Transkriptionsfaktoren charakterisiert sind. Es ist der häufigste Vertreter der Familie der Ewing-Tumore, zu denen unter anderen auch der Primitive neuroektodermale Tumor (PNET) oder der Askin-Tumor gehören. Diese Tumore weisen eine primär mesenchymale Differenzierung auf, aber auch endotheliale, neuroektodermale, chondro- und osteozytäre Differenzierungen wurden beschrieben [19].

Die Tumore sind vor allem bei Kindern und Jugendlichen in der zweiten Lebensdekade anzutreffen, das männliche Geschlecht ist mit der Häufigkeit 1,5 zu 1 präferiert. Die Verteilung der Tumorlokalisationen ist deutlich homogener als bei anderen Knochensarkomen. Häufig sind flache und kurze Knochen, wie zum Beispiel das Becken betroffen, gefolgt von den langen Röhrenknochen der unteren Extremität [22].

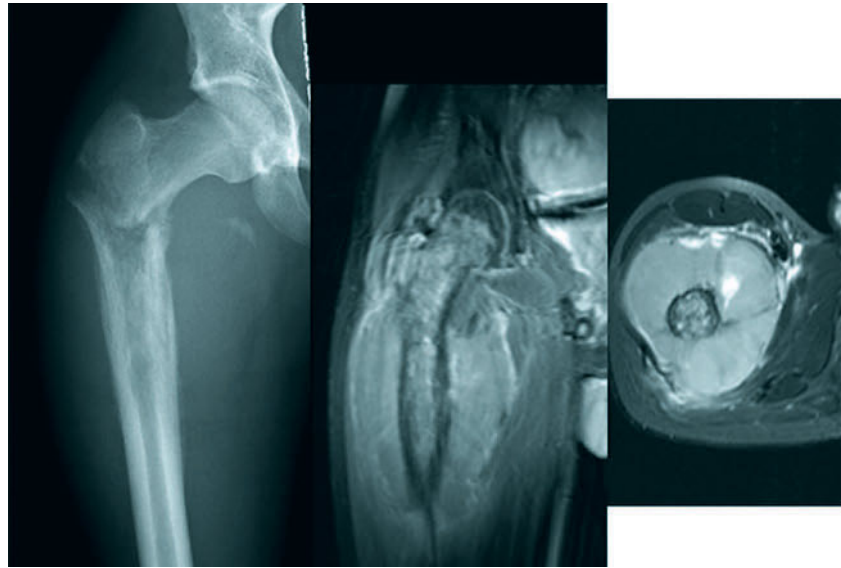


Abbildung 7 17-jähriger Patient mit pathologischer Femurfraktur bei einem Ewing-Sarkom. Typisch ist die erhebliche extraossäre Tumorkomponente.

Im Gegensatz zum Osteosarkom zeigen die Läsionen beim Ewing-Sarkom einen permeativen mottenfraßähnlichen, osteolytischen Befall mit häufig erheblicher extraossärer Tumorkomponente, in der sich zusätzlich zwiebelschalenartige Kalzifizierungen durch das periosteale Wachstum zeigen können (Abb. 7).

Ist die Diagnose gesichert, wird unverzüglich eine multimodale Systemtherapie eingeleitet. Die Chemotherapie ist wesentlicher Baustein in der Behandlung der Erkrankung, da generell von einer Systemerkrankung auszugehen ist. Die Behandlung der Patienten erfolgt aktuell im Rahmen des Euro-Ewing-2012-Studienprotokolls. Die Behandlungsplanung ist im adjuvanten Setting von mehreren Faktoren abhängig und sehr komplex. Die Ergebnisse der Auswertung der Vorgängerstudie EURO-Ewing 99 zeigten je nach Randomisierung bei primär fehlenden Metastasen ein Gesamtüberleben bis zu 78 % [28]. Sollte es zu einem Rezidiv der Erkrankung kommen, so korreliert es sehr häufig mit einer systemischen Metastasierung. In diesem Fall ist die Lebenserwartung und Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten stark eingeschränkt [3].

Die Strahlentherapie wird in der Regel in das Behandlungskonzept integriert. Es liegen keine klaren Daten vor, ob die lokale Bestrahlung im neo- oder adjuvanten Setting (in Relation zur Tu-

morresektion) vorteilhaft ist. In Fällen, in denen die Tumorresektion eine große funktionelle Einschränkung mit sich bringt, kann die alleinige Strahlentherapie zur definitiven lokalen Kontrolle diskutiert werden. Die meisten publizierten Studien zeigen allerdings, dass durch die Kombination von Resektion und Strahlentherapie das beste Ergebnis im Sinne der lokalen Kontrolle erreicht werden kann [16]. Bei knappen Resektionsabständen zeigt die zusätzliche Radiotherapie klare Vorteile in Bezug auf das Lokalrezidivrisiko, die sich aber bei weiten Resektionen verlieren [26].

Die Therapie der Ewing-Sarkome ist komplex und hat in enger interdisziplinärer Abstimmung in einem spezialisierten Zentrum zu erfolgen. Eine weite Tumorresektion ist auch hier in den allermeisten Fällen entscheidend für die Prognose des Patienten. Kann eine R0-Resektion nicht sicher oder gerade am Becken nur mit hohen Funktionsverlusten erreicht werden, so sollte eine definitive Bestrahlung diskutiert werden.

Nachsorge

Die Nachsorge zur Früherkennung eines systemischen Progresses oder eines Lokalrezidivs ist wichtig für eine frühzeitige Änderung des Therapieregimes. Es existieren jedoch bei den allermeisten Tumorentitäten weder einheitliche Vor-

gaben zur Durchführung der Nachsorge noch klare Studien zur Wertigkeit einer solchen [9].

Die lokale Nachsorge sollte mittels der MRT erfolgen, auch bei lokal einliegenden Metallimplantaten. Maligne Knochentumore zeigen fast ausschließlich eine hämatogene Metastasierung, daher ist die Lunge der primäre Metastasierungsart, gefolgt von ossären Läsionen. Seltene Lokalisationen wie zerebral, weichteilig oder viszeral sind aber ebenfalls möglich.

In unserer Klinik verfahren wir beispielhaft wie folgt:

Hochmaligne Tumoren

- CT Thorax in den ersten beiden Jahren halbjährlich, dann jährlich.


- Lokale MRT in Jahren 1 und 2 alle 3 Monate, in Jahren 2–5 alle 6 Monate, anschließend jährlich.

Niedrigmaligne Sarkome

- CT Thorax in den ersten beiden Jahren halbjährlich, dann jährlich.
- Lokale MRT in Jahren 1 und 2 alle 6 Monate, anschließend jährlich.

Zusammenfassung

Die Behandlung der primär malignen Knochentumore ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Es handelt sich sehr häufig um junge Patienten, bei denen die sachgerechte, zügige Diagnostik und Therapie für die Prognose entscheidend

sind. Die Behandlung dieser Patienten sollte deshalb nur in einem oder in sehr enger Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen. 

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Alexander Klein
 Schwerpunkt Tumororthopädie
 Klinik und Poliklinik für Orthopädie,
 Physikalische Medizin und Rehabilitation
 Klinikum der Universität München
 Campus Großhadern
 Marchioninstraße 15
 81377 München
 alexander.klein@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Albrechts AE, Rapini RP: Malignancy in Maffucci's syndrome. *Dermatol Clin* 1995; 13: 73–8
2. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P: Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 929–37
3. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS: Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4354–62
4. Björnsson J, McLeod RA, Unni KK, Ilstrup DM, Pritchard DJ: Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. *Cancer* 1998; 83: 2105–19
5. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al.: CWS study group; COSS study group: 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
6. De Amorim Bernstein K, DeLaney T: Chordomas and chondrosarcomas – the role of radiation therapy. *J Surg Oncol* 2016; 114: 564–69
7. Dietlein M, Feaux de Lacroix W, Neufang KE, Steinbrich W, Schmidt J: [Assessment of the grading of cartilaginous tumors of the long tubular bones from the radiologic and pathologic viewpoint]. *Röntgenblätter* 1990; 43: 174–80
8. Dürr HR, Bakhshai Y, Rechl H, Tunn PU: [Resection margins in bone tumors: what is adequate?]. *Unfallchirurg* 2014; 117: 593–9
9. Dürr HR, Tunn PU, Bakhshai Y: [Surveillance in patients with bone sarcomas. When, how, and for how long?]. *Unfallchirurg* 2014; 117: 523–7
10. Enneking WF: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 204: 9–24
11. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–20
12. Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, Taminiou AH, van der Woude HJ: Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2000; 214: 539–46
13. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, Parry M: Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J* 2016; 98-B: 857–64
14. Hickey M, Farrokhlyar F, Deheshi B, Turcotte R, Ghert M: A systematic review and meta-analysis of intralesional versus wide resection for intramedullary grade I chondrosarcoma of the extremities. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1705–9
15. <http://www.krebsdaten.de>
16. Jürgens H, Exner U, Gadner H et al.: Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61: 23–32
17. Kawaguchi S, Sun T, Lin PP, Deavers M, Harun N, Lewis VO: Does ifosfamide therapy improve survival of patients with dedifferentiated chondrosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 983–9
18. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, Scully SP, Sim FH: Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 463: 166–72
19. Lindner L et al.: Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome, 6. Auflage. *Germering: Zuckschwerdt*, 2017
20. Liu J, Hudkins PG, Swee RG, Unni KK: Bone sarcomas associated with Ollier's disease. *Cancer* 1987; 59: 1376–85
21. McKee MD, Liu DE, Brooks JJ, Gibbs JE, Driscoll DL, Kraybill WG: The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004; 85: 68–76
22. Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D: Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions. *Springer*, 2014
23. Pratt CB, Meyer WH, Rao BN et al.: Comparison of primary osteosarcoma of flat bones with secondary osteosarcoma of any site. *Cancer* 1997; 80: 1171–7
24. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Manikin H, Efid J: Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993; 52: 223–30
25. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD et al.: The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 92–6
26. 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: 168–77
27. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, Wroble RR, Millar EA, Bonfiglio M: The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 269–74
28. Whelan J et al: Efficacy of busulfan-melphalan chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-Ewing-99-R2 randomized trial (EE99R-2Loc). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr 11000