

**Diplomarbeit**

**Der Effekt von adjuvanter Behandlung nach der  
Kürettage von benignen und intermediären  
Knochentumoren, sowie tumorähnlichen Läsionen  
Eine Literaturrecherche.**

eingereicht von

**Veronika Rößl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie**

unter der Anleitung von

Dr. Maria Anna Smolle

Prof. Dr. Andreas Leithner

Graz am 30.04.2021

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.04.2021

Veronika Röbl eh

## **Vorwort und Danksagung**

Auf der Suche nach einem spannenden Thema für die Diplomarbeit, bin ich auf eine Ausschreibung von Frau Dr. Maria Anna Smolle gestoßen, die mich angesprochen hat. Diese Arbeit war leider bereits vergeben. Kurze Zeit später bekam ich von Frau Dr. Smolle eine Fragestellung zur Anwendung von Adjuvantien in der Therapie von Knochentumoren vorgeschlagen.

Ich möchte mich bei Maria für ihren Einsatz bedanken, den sie im Rahmen meiner Diplomarbeit an den Tag gelegt hat. Ihr unermüdliches Engagement wurde nie weniger. Jede Frage wurde innerhalb kürzester Zeit beantwortet. Die Korrekturen kamen stets prompt zurück und waren immer sehr ausführlich und mit hilfreichen Anmerkungen und Verbesserungsvorschlägen. Herzlichen Dank!

Für das Gelingen und den Fortschritt meiner Arbeit waren auch die erfahrene Meinung und die Vorschläge meines Zweitbetreuers, Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Leithner, Vorstand der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz, unerlässlich.

Ich möchte mich auch bei Ihm recht herzlich bedanken, da er sich mehrmals die Zeit genommen hat mit Maria und mir den Fortschritt meiner Arbeit zu diskutieren.

Ein besonders großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Sie stehen immer bedingungslos hinter mir und unterstützen mich bei allen Vorhaben. Die Unterstützung und der Rückhalt bilden die Grundlage für mein Selbstbewusstsein, ohne dem ich mir vieles in erster Linie nicht zutrauen würde.

Vielen Dank dafür, dass ich meiner Neugierde – fast – freien Lauf lassen kann und dass ich euretwegen so viel ausprobieren, lernen und erleben kann.

# Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i> .....	<i>i</i>
<i>Vorwort und Danksagung</i> .....	<i>ii</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	<i>iii</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i> .....	<i>v</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>vi</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>viii</i>
<i>Zusammenfassung</i> .....	<i>ix</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xi</i>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Tumorentitäten</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Benigne Knochentumore .....	4
1.1.2 Intermediäre Knochentumore .....	14
<b>1.2 Diagnostik</b> .....	<b>20</b>
1.2.1 Bildgebung .....	20
1.2.2 Biopsie .....	27
1.2.3 Staging .....	28
<b>1.3 Therapie</b> .....	<b>32</b>
1.3.1 Kürettage +/- Fräse .....	32
1.3.2 Adjuvantien .....	33
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>39</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1 Auswertung nach Tumorentität</b> .....	<b>44</b>
3.1.1 Studien Inklusive Follow-Up ≥ 24 Monate .....	45
<b>3.2 Therapieoptionen</b> .....	<b>46</b>
<b>3.3 Tumorentitäten und Therapiemöglichkeiten</b> .....	<b>47</b>
3.3.1 Riesenzelltumor des Knochens .....	48
3.3.2 Chondroblastom .....	54
3.3.3 Aneurysmatische Knochenzyste .....	57
3.3.4 Atypischer chondrogener Tumor .....	60

3.3.5	Enchondrom.....	63
3.3.6	Osteoblastom.....	64
3.3.7	Fibröse Dysplasie .....	65
3.3.8	Nicht ossifizierendes Knochenfibrom .....	65
3.3.9	Osteoidosteom.....	66
3.3.10	Chondromyxoidfibrom.....	66
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>67</b>
4.1	<b>Riesenzelltumor des Knochens</b> .....	<b>67</b>
4.2	<b>Chondroblastom</b> .....	<b>68</b>
4.3	<b>Aneurysmatische Knochenzyste</b> .....	<b>69</b>
4.4	<b>Atypischer chondrogener Tumor</b> .....	<b>69</b>
4.5	<b>Enchondrom</b> .....	<b>70</b>
4.6	<b>Seltene Tumorentitäten</b> .....	<b>71</b>
4.7	<b>Resümee</b> .....	<b>71</b>
	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>74</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACT	Atypischer chondrogener Tumor
AKZ	Aneurysmatische Knochenzyste
APK	Argon-Plasma Koagulation
BPO	Benzoylperoxid
CB	Chondroblastom
CMF	Chondromyxoidfibrom
CT	Computertomographie
E	Ethanol
EC	Enchondrom
Ek	Elektrokauterisation
F	Fräse (=Hochgeschwindigkeitsfräse)
FD	Fibröse Dysplasie
H	Wasserstoff
K	Kürettage
Kr	Kryotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Natriumnitrat
NOF	Nicht ossifizierendes Knochenfibrom
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
OB	Osteoblastom
OC	Osteochondrom
ocG	Onkochirurgisches Grading
OO	Osteoidosteom
Ph	Phenol
PMMA	Polymethylmetacrylat
RFA	Radiofrequenzablation
RZTK	Riesenzelltumore des Knochens
WHO	World Health Organisation
wZ	wässriges Zinkchlorid

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: WHO Klassifikation der Knochentumore, für diese Arbeit relevante Tumore wurden zur Kennzeichnung grau hinterlegt; nach (8) .....	1
Abbildung 2: Differenzierungsmöglichkeiten einer mesenchymalen Stammzelle; nach (7) 2	
Abbildung 3: ♂ 17a - Röntgenaufnahme eines OOs im Femur; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz .....	5
Abbildung 4: ♂ 30a - Röntgenaufnahme eines OCs im distalen Femur mit gut erkennbarem verknöchertem Dorn nach medial-posterior; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz.....	6
Abbildung 5: ♂ 50a - Röntgenaufnahme eines ECs im distalen Femur mit bereits fortgeschrittener Kalzifikation der Läsion; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz.....	8
Abbildung 6: ♀ 8y – Röntgenaufnahme eines OBs im diaphysären Radius; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz.....	15
Abbildung 7: ♀ 56a - Röntgenaufnahme eines RZTKs in der proximalen Metaphyse der Tibia; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz .....	16
Abbildung 8: Röntgenaufnahme eines ACTs im distalen Femur; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz .....	18
Abbildung 9: Röntgenaufnahme eines ACTs in der distalen Femurdiaphyse mit popcornartig verkalktem Erscheinungsbild; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz.....	19
Abbildung 10: Mögliche Differentialdiagnosen für Knochentumore, eingeteilt nach Lokalisation und Alter des Patienten/ der Patientin; nach (1).....	21
Abbildung 11: Mögliche Reaktionen der Knochenhaut; nach (1).....	24
Abbildung 12: Flow-Diagramm zur Literaturrecherche.....	40
Abbildung 13: Balkendiagramm der Ergebnisse des RZTKs ohne Beachtung der Nachsorgezeit. ....	53
Abbildung 14: Balkendiagramm der Ergebnisse des RZTKs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten. ....	53
Abbildung 15: Balkendiagramm der Ergebnisse des CBs ohne Beachtung der Nachsorgezeit. ....	56
Abbildung 16: Balkendiagramm der Ergebnisse des CBs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monate. ....	56

Abbildung 17: Balkendiagramm der Ergebnisse der AKZ ohne Beachtung der Nachsorgezeit. ....	59
Abbildung 18: Balkendiagramm der Ergebnisse der AKZ mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten. ....	59
Abbildung 19: Balkendiagramm der Ergebnisse des ACTs ohne Beachtung der Nachsorgezeit. ....	62
Abbildung 20: Balkendiagramm der Ergebnisse des ACTs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten. ....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der relevanten Tumorentitäten. * Zu diesem Tumor wurden keine passenden Studien gefunden.....	3
Tabelle 2: Typische Verteilung der Knochentumore in langen Röhrenknochen; dunkelgrau: typisch; hellgrau: seltener; weiß: kaum bis nie; nach (2) .....	23
Tabelle 3: Zusammenfassung typischer klinischer und radiologischer Aspekte; nach (2) .	26
Tabelle 4: TNM-Klassifikation vs. AJCC Klassifikation für Skelett, Stamm, Schädel und Gesichtsknochen für maligne Knochentumoren; nach (85) und (84).....	29
Tabelle 5: Prognostische Stadieneinteilung maligner Knochentumore nach AJCC für Skelett, Stamm, Schädel und Gesichtsknochen; nach (84) .....	30
Tabelle 6: Einteilung nach Enneking; nach (2) .....	30
Tabelle 7: Gesamtanzahl der Tumore je Tumorentität und deren Lokalrezidiv-Anzahl, ohne Beachtung einer Nachsorgezeit. ....	45
Tabelle 8: Anzahl der behandelten Tumore mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten.....	45
Tabelle 9: vorkommende Therapiekombinationen in den untersuchten Forschungsarbeiten CB= Chirurgische Behandlung.....	47
Tabelle 10: Erfasste Daten zum RZTK. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	52
Tabelle 11: Erfasste Daten zum CB. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. **Zu kleine Fallzahl (n=2), daher Ergebnis nicht interpretierbar.....	55
Tabelle 12: Erfasste Daten zur AKZ. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	58
Tabelle 13: Erfasste Daten zum ACT. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.....	61
Tabelle 14: Erfasste Daten zum EC. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	63
Tabelle 15: Erfasste Daten zum OB. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	64
Tabelle 16: Erfasste Daten zur FD. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	65
Tabelle 17: Erfasste Daten zum NOF. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.....	65
Tabelle 18: Erfasste Daten zum OO. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.....	66
Tabelle 19: Erfasste Daten zum CMF. *Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. ....	66

# Zusammenfassung

## Einführung

Die Behandlung von benignen und intermediären Knochentumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen erfolgt häufig mit einer Kürettage. Die anschließende Anwendung von Adjuvantien, wie beispielsweise Phenol, Ethanol oder Kryotherapie, sowie deren Wirkung auf die Lokalrezidivrate unterschiedlicher Tumorentitäten ist ein vielseitig diskutiertes Thema. Die Ausführung in der Praxis ist hier stark von lokalen Präferenzen und den operierenden Ärztinnen und Ärzten abhängig.

Als Grundlage zur Literatursuche wurden 12 Tumorarten definiert, von denen 10 in verwertbaren Studien gefunden wurden. Definitionsgemäß musste die Verwendung des Adjuvans sofort nach der Kürettage erfolgen und nicht im Rahmen eines weiteren Eingriffes.

## Material und Methoden

Es wurde eine Literatursuche in der textbasierten Meta-Datenbank PubMed durchgeführt. Anhand vorab fixierter Suchbegriffe wurden relevante Publikationen der vergangenen 25 Jahre zum Einsatz von Adjuvantien nach Kürettage bei benignen und intermediären Tumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen gesucht. Die gefundenen Studien wurden schrittweise nach Titel, Abstract und Volltext aussortiert, sodass von 334 Studien schließlich 58 in die Datenanalyse inkludiert wurden.

Nachträglich wurden die angegebenen Nachsorgezeiten miteinbezogen, was zu einer Reduktion auf schlussendlich 29 Publikationen führte.

Sämtliche Daten wurden in einer vorgefertigten Maske eingegeben und im Anschluss je Tumorentität ausgewertet. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der verwendeten Adjuvantien untersucht und jeweils mit der Standardgruppe „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ verglichen.

## Resultate

Es wurden 58 Studien mit 3316 behandelten Tumoren bzw. Patientinnen und Patienten erfasst. Die wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben insgesamt 32 verschiedene Therapieansätze. Kürettage kombiniert mit Hochgeschwindigkeitsfräse, Phenol und PMMA stellte in der Behandlung von Riesenzelltumoren des Knochens eine bessere Option zur Standardtherapie „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ dar ( $p=0.010$ ), wie auch die Kombination aus Kürettage, Fräse, Phenol, Elektrokauterisation, und PMMA ( $p=0.013$ ).

## **Schlussfolgerung**

Die ideale Therapie von benignen und intermediären Tumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen wird kontrovers diskutiert. Der Einsatz von Kürettage, mit oder ohne Ausfräsen der Tumorhöhle ist ein wichtiger Grundstein der Knochentumorthherapie. Der zusätzliche Einsatz von Phenol und PMMA (in Kombination mit weiteren Adjuvantien) scheint das Lokalrezidivrisiko zumindest bei Riesenzelltumoren des Knochens im Vergleich zu Kürettage kombiniert mit Hochgeschwindigkeitsfräse zu senken. Mögliche synergistische Effekte verschiedener Kombinationen können hier allerdings nicht sicher beurteilt werden. Weitere, idealerweise prospektive multizentrische Studien sind notwendig, um den Effekt von Adjuvantien auf benigne und intermediäre Knochentumoren besser beurteilen zu können.

# **Abstract**

## **Introduction**

Benign and intermediate tumors and tumorlike lesions of bone are often curetted. The use of adjuvant treatment, as Phenol, Ethanol or Cryotherapy afterwards is a frequently discussed topic. The main question is whether the administration of an adjuvans has any impact on the local recurrence rate. The implementation depends on local preferences and the operating surgeons.

As background to the literature search, 12 different tumour entities were initially defined, of whom only 10 were finally included. Per definition, the use of the adjuvans had to be immediately after the curettage, not during a second surgical procedure.

## **Material and Methods**

As part of materials and methods, a literature search in PubMed was performed, using three different search-terms to identify suitable publications from the last 25 years. Records were screened for titles and abstracts and afterwards full texts were assessed. Altogether, only 58 publications, of former 344, met all the defined criteria and were included in this diploma thesis.

One extra selection information was added in retrospect, being the minimal follow-up time, defined as at least 24 months. This led to a reduction to 29 scientific publications.

For each entity treatment groups and their outcome were compared to a standard-group set as “curettage+high-speed-burring” with a Chi-Square test.

## **Results**

Summed up there were 58 publications included, which reported about 3316 treated lesions. Thirty-two different treatment approaches were used to treat those tumors and tumorlike lesions of bone.

Curettage, high-speed-burring, phenol and PMMA combined as therapy for Giant Cell Tumor of Bone was associated with lower local recurrence rates in comparison to curettage+high-speed-burring ( $p=0.010$ ), as was curettage combined with high-speed-burring, phenol, electrocautery and PMMA ( $p=0.013$ ).

## **Conclusion**

The ideal surgical procedure for benign and intermediate tumors and tumorlike lesions of bone is a controversial discussed topic. An important basic approach is represented by

curettage, potentially followed by high-speed-burring. The use of phenol and PMMA, combined with other adjuvants, seems to reduce the local recurrence rates at least for Giant Cell Tumors of Bone, compared to curettage and high-speed-burring alone.

However, a potential synergistic effect of different adjuvants cannot be ruled out. A prospective multicenter study would be necessary to further elucidate the effects of adjuvants in benign and intermediate bone tumours.

# 1 Einleitung

## 1.1 Tumorentitäten

Die World Health Organisation (WHO) unterscheidet in der 2020 veröffentlichten “*WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*” mehr als 40 verschiedene Entitäten für Knochentumore (Abbildung 1) (8).

### Chondrogenic tumours

#### Benign

- Subungual exostosis
- Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation
- Enchondroma
- Osteochondroma
- Chondroblastoma NOS
- Chondromyxoid fibroma
- Osteochondromyxoma

#### Intermediate (locally aggressive)

- Chondromatosis NOS
- Atypical cartilaginous tumour

#### Malignant

- Chondrosarcoma, grade 1
- Chondrosarcoma, grade 2
- Chondrosarcoma, grade 3
- Periosteal chondrosarcoma
- Clear cell chondrosarcoma
- Mesenchymal chondrosarcoma
- Dedifferentiated chondrosarcoma

### Osteogenic tumours

#### Benign

- Osteoma NOS
- Osteoid osteoma NOS

#### Intermediate (locally aggressive)

- Osteoblastoma NOS

#### Malignant

- Low-grade central osteosarcoma
- Osteosarcoma NOS
- Parosteal osteosarcoma
- Periosteal osteosarcoma
- High-grade surface osteosarcoma
- Secondary osteosarcoma

### Fibrogenic tumours

#### Intermediate (locally aggressive)

- Desmoplastic fibroma

#### Malignant

- Fibrosarcoma NOS

### Vascular tumours of bone

#### Benign

- Haemangioma NOS

#### Intermediate (locally aggressive)

- Epitheloid haemangioma

#### Malignant

- Epitheloid haemangioendothelioma NOS
- Angiosarcoma

### Osteoclastic giant-cell-rich tumours

#### Benign

- Aneurysmal bone cyst
- Non-ossifying fibroma

#### Intermediate (locally aggressive, rarely metastasizing)

- Giant cell tumour of bone NOS

#### Malignant

- Giant cell tumour of bone malignant

### Notochordal tumours

#### Benign

- Benign notochordal tumour

#### Malignant

- Chordoma NOS
- Poorly differentiated chordoma
- Dedifferentiated chordoma

### Other mesenchymal tumours of bone

#### Benign

- Chondromesenchymal hamartoma of chest wall
- Simple bone cyst
- Fibrous dysplasia
- Osteofibrous dysplasia
- Lipoma NOS
- Hibernoma

#### Intermediate (locally aggressive)

- Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma
- Mesenchymoma NOS

#### Malignant

- Adamantinoma of long bones
- Leiomyosarcoma NOS
- Pleomorphic sarcoma, undifferentiated
- Bone metastases

### Haematopoietic neoplasms of bone

- Plasmacytoma of bone
- Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS
- Hodgkin disease NOS
- Diffuse large B-cell lymphoma NOS
- Follicular lymphoma NOS
- Marginal zone B-cell lymphoma NOS
- T-cell lymphoma NOS
- Anaplastic large cell lymphoma NOS
- Malignant lymphoma, lymphoplasmic, NOS
- Burkitt lymphoma NOS
- Langerhans cell histiocytosis NOS
- Langerhans cell histiocytosis, disseminated
- Erdheim-Chester disease
- Rosai-Dorfman disease

Abbildung 1: WHO Klassifikation der Knochentumore, für diese Arbeit relevante Tumore wurden zur Kennzeichnung grau hinterlegt; nach (8)

Die unterschiedlichen Neoplasien variieren nicht nur in ihrem histologischen Erscheinungsbild, sondern in vielen weiteren Punkten: präferierte Altersgruppen, Geschlecht, Lokalisation (Epi-, Meta-, Diaphyse), klinische Symptomatik, Aggressivität und Therapiemöglichkeiten.

Skelettale Tumore können in primäre und sekundäre Tumore eingeteilt werden. Primäre Neoplasien lassen sich weiter unterteilen in benigne, semimaligne und maligne Gruppen. Sekundär aufgetretene Tumore werden als Metastasen bezeichnet. Skelettmastasen treten bis zu 2,5-mal häufiger auf als primäre Knochentumore. Knochentumore entstehen aus skelettalen Mesenchymzellen, die sich neoplastisch verändert haben, und können sich daher in knochen-, knorpel- oder faserbildende Richtung differenzieren, siehe Abbildung 2.

Primäre Knochentumore sind bis zu 4-mal häufiger benigne als maligne.

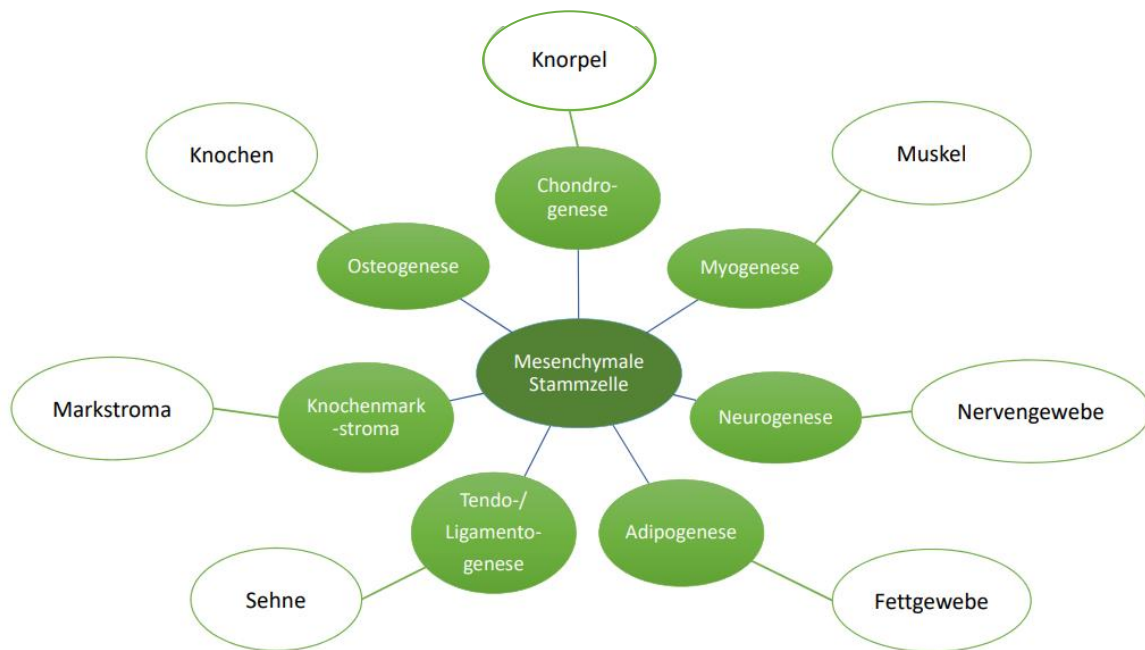


Abbildung 2: Differenzierungsmöglichkeiten einer mesenchymalen Stammzelle; nach (7)

Für diese Diplomarbeit sind benigne und intermediäre Knochentumore von Bedeutung, sowie tumorähnliche Läsionen. Aus diesem Grund wurden diese beiden Kategorien zur weiteren Einteilung der beschriebenen Subtypen herangezogen. In der Literaturrecherche wurden alle Tumortypen aus Tabelle 1 berücksichtigt.

<b>Benigne</b>	<b>Intermediär</b>
<b>Osteoidosteom</b> Osteoid Osteoma NOS	<b>Osteoblastom</b> Osteoblastoma NOS
<b>Osteochondrom*</b> Osteochondroma	<b>Riesenzelltumor</b> Giant Cell Tumor
<b>Enchondrom</b> Enchondroma	<b>Atypischer chondrogener Tumor</b> Atypical cartilaginous tumour
<b>Fibröse Dysplasie</b> Fibrous Dysplasia	
<b>Nicht ossifizierendes Knochenfibrom</b> Non-ossifying Fibroma	
<b>Aneurysmatische Knochenzyste</b> Aneurysmatic Bone Cyst	
<b>Chondroblastom</b> Chondroblastoma	
<b>Chondromyxoidfibrom</b> Chondromyxoid fibroma	

*Tabelle 1: Übersicht der relevanten Tumorentitäten. \* Zu diesem Tumor wurden keine passenden Studien gefunden.*

### **1.1.1 Benigne Knochentumore**

Der Terminus „benigne“ wird als Adjektiv bei Tumoren eingesetzt, die keine Tendenz haben, lokal oder systemisch bedeutend fortzuschreiten. Derartige Tumore zeichnen ein langsames Wachstum aus, welches umliegende Strukturen verdrängt, anstatt sie zu infiltrieren. Darüber hinaus besitzen sie kein Potential dazu Absiedlungen (d.h. Metastasen) an anderen Körperstellen – ausgehend vom Primärtumor – zu setzen. Die meisten gutartigen Knochentumore kommen bei Kindern und jungen Erwachsenen vor.

#### **Osteoidosteom**

Das Osteoidosteom wurde erstmals 1935 von Henry Lewis Jaffe, einem amerikanischen Knochenpathologen, beschrieben (9). Es macht rund 11% aller benignen Knochentumore aus (10-12) und weist ein Männlich-zu-Weiblich Verhältnis von 3:1 auf (13). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten liegt bei Auftreten des Tumors zwischen 5 und 25 Jahren (14). Die Pathogenese des Osteoidosteoms ist umstritten: Jaffe et al. beispielsweise sind der Ansicht, dass es sich um eine echte Neoplasie handelt (15), obwohl üblicherweise kein Wachstum im Verlauf beobachtet werden kann und manchmal sogar eine Regression und Spontanheilung eintritt (16).

Das Osteoidosteom ist ein knochenbildender Tumor, der als solitäre, meist rundliche Läsion – Nidus – im Kortex langer Röhrenknochen auftritt (13). Dieser wird innen von einem fibrovaskulären Rand und außen von einem sklerosierten Areal umgeben (17). Am häufigsten kommt das Osteoidosteom in der Diaphyse oder Metaphyse langer Röhrenknochen der unteren Extremität vor (17).

Patientinnen und Patienten mit einem Osteoidosteom leiden häufig unter Schmerzen, die vor allem nachts an Stärke zunehmen, da der Nidus Prostaglandine freisetzt. Deshalb sind Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen mit Hilfe eines NSARs (nichtsteroidalen Antirheumatikums) gut konservativ therapierbar, bis eine langfristige – invasive – Therapie erfolgt (13).

Das Osteoidosteom zeichnet sich durch eine radiologisch zentral-gelegene Aufhellungszone aus, siehe Abbildung 3, und kann so anhand der Bildgebung identifiziert werden. Eine Voraussetzung für die Identifizierung anhand eines Röntgenbildes ist, dass der Tumor im Kortex liegt und nicht intramedullär, da hier die sklerosierte Umgebung weniger stark ausgebildet ist (14). Weiters ist ein Osteoidosteom anhand einer Computertomografie gut zu diagnostizieren, diese Möglichkeit wird heute sehr häufig genutzt (18).

Zur Therapie des Osteoidosteoms stehen grob zusammengefasst drei Möglichkeiten zur Verfügung: eine offene Resektion, eine konservative Behandlung mit NSAR und ein minimal invasiver Eingriff (19). Auf Grund erhöhter langfristiger Komplikationen bei den ersten beiden Varianten, wird seit einigen Jahren meistens die minimalinvasive Methode einer CT-gesteuerten Thermoablation, mit Hilfe einer Laser- oder Radiofrequenzablation (kurz RFA), durchgeführt (19). Diese Form der Behandlung wurde erstmals 1992 von Rosenthal beschrieben (20). Die Erfolgsrate dieses Eingriffs ist vergleichbar mit jener bei traditionellen Operationen und liegt bei einer veröffentlichten Studie von Hoffmann et al. bei 92% (35/38 Patientinnen und Patienten) (19).

Vorteile der RFA sind: ein verminderter Knochenverlust, zeitlich kürzere Eingriffe und somit eine verminderte Anästhesiedauer, weniger postoperative Infektionen, kurze Hospitalisierungszeit, sowie kaum Einschränkungen in der postoperativen physischen Aktivität (18).

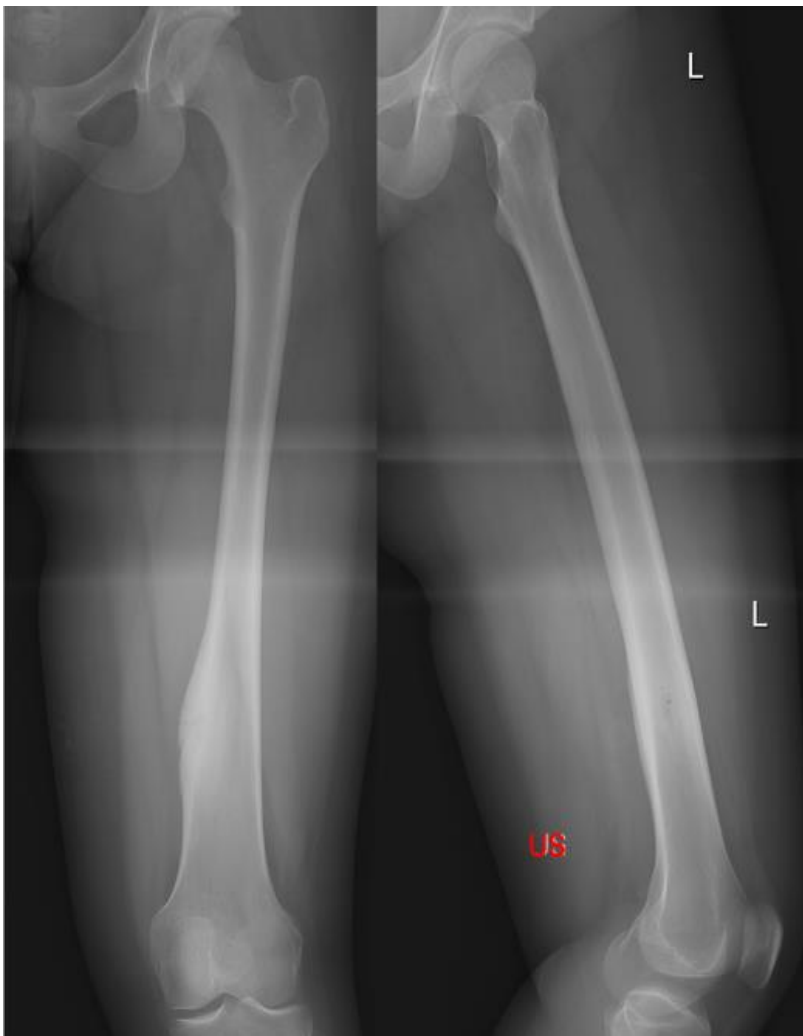


Abbildung 3: ♂ 17a - Röntgenaufnahme eines OOs im Femur; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz

## Osteochondrom

Ungefähr ein Drittel der primären benignen Knochentumore sind Osteochondrome (22). Es wird im deutschen Sprachraum auch als kartilaginäre Exostose bezeichnet. Hierbei handelt es sich um einen solitären Tumor, der meist in den ersten vier Lebensdekaden entdeckt wird (5). In rund 15% der Fälle leiden Patienten und Patientinnen unter multiplen Läsionen (22), verursacht durch eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, der hereditären kartilaginären Exostosen-Krankheit (18). Bei Patientinnen und Patienten mit einer hereditären kartilaginären Exostosen-Krankheit werden die Tumore üblicherweise früh diagnostiziert – verglichen zum solitären Osteochondrom –, da es zu Verkürzungen oder Deformationen der Extremitäten durch die Involvierung der Wachstumsfugen kommt (23).

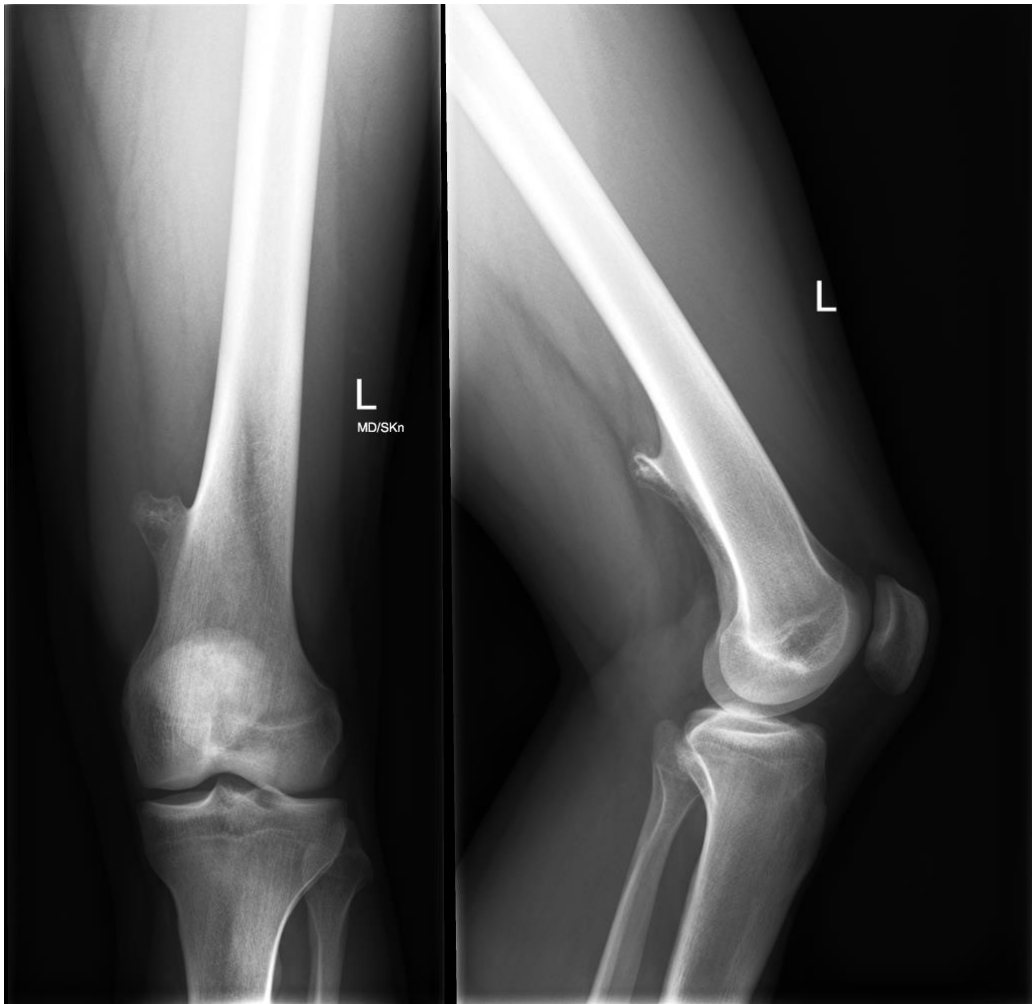


Abbildung 4: ♂ 30a - Röntgenaufnahme eines OCs im distalen Femur mit gut erkennbarem verknöchertem Dorn nach medial-posterior; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz

Das Osteochondrom bildet, ausgehend von der Oberfläche des Knochens, einen knorpeligen Vorsprung aus, dieser verknöchert vom Ansatz weg und besitzt ebenso wie der ursprüngliche Knochen eine Markhöhle (24), siehe Abbildung 4: ♂ 30a - Röntgenaufnahme eines OCs im distalen Femur mit gut erkennbarem verknöchertem Dorn nach medial-posterior; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz Abbildung 4. Das Wachstum findet in der Knorpelkappe, der Protuberanz, statt, die entweder direkt dem Knochen aufsitzt oder gestielt sein kann (5). Der Tumor ist sehr häufig im Bereich des Kortex der Metaphyse langer Röhrenknochen lokalisiert, zum Beispiel distales Femur, proximaler Humerus und proximale Tibia (23). In selteneren Fällen kommt es in kurzen Röhrenknochen zur Ausbildung eines Osteochondroms (24-26).

## **Enchondrom**

Als Enchondrom wird ein knorpeliger, hyaliner Tumor bezeichnet, der intramedullär in der Metaphyse eines Knochens zu finden ist (27). Die ossäre Veränderung führt gelegentlich zu Schmerzen und Schwellungen, sowie in manchen Fällen zu pathologischen Frakturen (28). Oftmals bleibt das Enchondrom völlig symptomlos und wird als Zufallsbefund entdeckt (29).

Enchondrome sind meist in den kurzen Röhrenknochen der Hände und Füße lokalisiert (28). Besondere Prädilektionsstellen für diese Läsion stellen die ulnarseitigen Phalangen und Metakarpalknochen dar (27). Der üblicherweise solitär auftretende Tumor kann in der ersten Lebensdekade in Form des Mb. Ollier oder des Maffucci Syndroms multipel auftreten und sich so als Enchondromatose präsentieren (30). Das Maffucci Syndrom beschreibt multiple, kartilaginäre Neoplasien, die in Kombination mit Weichteilhämangiomen auftreten (30). Der Mb. Ollier wiederum ist charakterisiert durch multiple Enchondrome in kurzen und langen Röhrenknochen, die – wie auch beim Maffucci Syndrom – ein relativ hohes Risiko besitzen, sekundär in maligne Chondrosarkome zu entarten (30).

Das Enchondrom besitzt laut WHO eine Inzidenz von 10-25% und zählt somit zu den am häufigsten vorkommenden benignen Primärtumoren des Knochens (31). Durch den oftmals asymptomatischen Verlauf wird die Dunkelziffer von Enchondromen noch höher angenommen (30).

Eine Herausforderung in der Diagnostik stellt die Differenzierung zwischen Enchondrom und atypischem chondrogenen Tumor (vormals „Low-Grade Chondrosarkom“) dar, wozu es einer genauen klinischen, radiologischen und histologischen Abklärung bedarf (18). Im

Röntgenbild zeigt sich das Enchondrom als eine strahlendurchlässige Läsion, die häufig Kalzifikationen aufweist – zu erkennen als kleine Tupfer, die popcornartig, stippchenförmig oder wolkig angeordnet sein können (18), siehe Abbildung 5. Ein weiteres Hilfsmittel zur Differenzierung und Diagnosefindung stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar, mit deren Hilfe eine mögliche Ausdehnung in die umliegenden Weichteile erkannt werden kann, was ein deutliches Zeichen für Malignität wäre (32).



Abbildung 5: ♂ 50a - Röntgenaufnahme eines ECs im distalen Femur mit bereits fortgeschrittener Kalzifikation der Läsion; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz

Eine Vielzahl an Enchondromen bleibt asymptomatisch und wird nur zufällig entdeckt, die Behandlung dieser folgt keinem speziellen Schema. Bei stabilen Enchondromen reicht eine Verlaufsbeobachtung. Häufig erfolgt lediglich eine gründliche Kürettage des suspekten Bereichs, mit sehr hohen Erfolgsraten, die zwischen 96,5% und 100% liegen (27, 33, 34). Andere Therapieformen setzen beispielsweise auf eine Kombination aus Kürettage mit Ausfräsen, Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff und Polymethylmetacrylat, wobei ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden (35).

## **Fibröse Dysplasie**

Die fibröse Dysplasie, auch bekannt als Morbus Jaffé-Lichtenstein, ist eine Anomalie der knochenbildenden Mesenchymzellen, die dazu führt, dass die Entwicklung der primitiven Knochen in der Stufe der Geflechtknochen stoppt und die Weiterbildung zu einem Lamellenknochen nicht möglich ist (36). Es bildet sich eine Masse aus Geflechtknochen vermischt mit dysplastischem, fibrösem Gewebe (18), die in weiterer Folge zu erheblichen Einbußen bei mechanischen Belastungen, sowie zu Deformation, pathologischen Frakturen und Schmerzen führen kann (37). Diese Anomalien können entweder monostotisch, einen Knochen betreffend, oder polyostotisch, mehrere Knochen betreffend, auftreten (23).

Während die monostotische Form meist Patientinnen und Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr betrifft, tritt die polyostotische Form üblicherweise schon früher, in der ersten Lebensdekade, auf (38). Die fibröse Dysplasie macht 5-7% aller benignen Knochentumore aus (37). Grundsätzlich kann sich die Dysplasie in jeglichem Knochen ausbilden, besonders häufig betrifft sie allerdings die Gesichts- und Schädelknochen, sowie Femur und Tibia (18). Das Diagnostizieren einer Fibrösen Dysplasie ist häufig ein Zufallsbefund, da die Läsion nicht zwingend klinisch auffällig sein muss (37). Im Röntgen erscheint sie mit gut definierten Grenzen, ohne periostale Reaktion und zeigt eine Verdünnung des Kortex (39). Im Fall einer interventionellen Therapie der Läsion auf Grund starker Schmerzen, pathologischer Frakturen oder massiver Deformationen des Knochens wird häufig auf eine Kombination aus Kürettage und Knochenauffüllung mit Allograft oder Autograft zurückgegriffen (18). Es sind auch Fälle beschrieben, bei denen keine Stabilisierung durch Zement oder autologes Knochenmaterial notwendig waren, sondern lediglich eine Kürettage durchgeführt wurde, mit einer Erfolgsrate von 85,7% (12/14 Fällen) (34).

## **Nicht ossifizierendes Knochenfibrom**

Das nicht-ossifizierende Knochenfibrom wurde erstmals 1941 von Sontag und Pyle beschrieben (40). Es bezeichnet eine benigne, nicht-neoplastische Läsion und wird von der WHO zu den osteoklastären, riesenzellhaltigen, gutartigen Knochentumoren gezählt (41).

Das nicht ossifizierende Knochenfibrom stellt die häufigste fibröse Knochenläsion bei Kindern und jungen Erwachsenen unter 30 dar (5). Am häufigsten betroffen ist die Metaphyse des distalen Femurs, der proximalen Tibia oder der proximalen Fibula (41).

Makroskopisch erscheint der Tumor gelb oder hellbraun mit einer fleischartigen, fibrösen Struktur und fakultativen hämorrhagischen Arealen. Unter dem Mikroskop sieht man ein

zellreiches Fibrom, mit Spindelzellen, „schaumige“ Histozyten und mehrkernige Riesenzellen. Dysplasien sollten nicht zu sehen sein. Obwohl im Namen steckt, dass der Tumor nicht ossifiziert, wird angenommen, dass die Läsion im Verlauf von peripherem Knochen durchwachsen und deshalb oftmals unentdeckt bleibt (42).

Radiologisch fällt auf, dass das nicht-ossifizierende Knochenfibrom zumeist exzentrisch in der Metaphyse zu finden ist. Zu Beginn bzw. bei jüngeren Patientinnen und Patienten liegt es näher bei der Wachstumsfuge. Daher wird angenommen, dass es im Laufe des Wachstums aufgrund des metaphysären Nahebezugs nach diaphysär „abwandert“. Die Bildgebung zeigt eine multilokuläre Masse, die von einem sklerotischen Saum umgeben ist. Patientinnen und Patienten weisen keine Schwellung der umliegenden Weichteile auf. Sehr häufig ist der Tumor ein Zufallsbefund und bedarf keiner weiteren Behandlung (43).

Ein Eingreifen ist nur dann sinnvoll und indiziert, wenn bereits eine pathologische Fraktur vorliegt, oder die Größe und Lage des Tumors über kurz oder lang zu einer solchen führen würden. Für den Fall, dass eine Therapie erforderlich ist, wird häufig eine Kombination aus Kürettage und Defektfüllung zur weiteren Stabilisierung angewandt (44).

### **Aneurysmatische Knochenzyste**

Aneurysmatische Knochenzysten treten am häufigsten in jungen Jahren auf, mehr als 90% werden vor dem 30 Lebensjahr diagnostiziert. Frauen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:1,2 etwas öfter betroffen als Männer (45).

1942 beschrieben Jaffe und Lichtenstein erstmals eine Läsion, die sich bei Eröffnung als eine mit Blut gefüllte Höhle darstellte (46). In weiterer Folge wurden derartige Tumore – aus heutiger Sicht fälschlicherweise – als Aneurysmatische Knochenzysten bezeichnet. Zu Beginn dachte man, der Ursprung der Läsionen läge in einem erhöhtem Venendruck, wodurch es zu aneurysmatischen Einblutungen in zystische Hohlräume komme (47).

Mittlerweile ist man zu der Erkenntnis gelangt, dass Aneurysmatische Knochenzysten benigne Läsionen darstellen, die makroskopisch große, dunkelrote bis bräunliche Hohlräume im Knochen bilden, welche sich anschließend mit Blut füllen und von Fibroblasten, Riesenzellen und trabekulärem Knochen ausgekleidet werden (48).

Sie entstehen entweder als primäre Neoplasie, oder sekundär in Zusammenhang mit einem anderen Knochtumor, wie zum Beispiel dem Osteoblastom, dem Chondroblastom, dem

Riesenzelltumor des Knochens oder dem Osteosarkom (hier insbesondere gemeinsam mit teleangiektatischen Osteosarkomen) (49).

Aneurysmatische Knochenzysten können zu Schwellungen und Schmerzen im Bereich des betroffenen Knochens führen, man findet sie hauptsächlich exzentrisch in den Metaphysen langer Röhrenknochen. Sie können zu pathologischen Frakturen führen, welche die weitere Therapie erschweren (50).

Die Diagnosefindung beginnt mit der Anfertigung von Röntgenaufnahmen, wahlweise kann ein CT oder ein MRT erfolgen, welche meist eine genauere Diagnose erlauben (51).

Die Therapie der AKZ kann auf viele Arten erfolgen, wobei es noch keinen kausalen Ansatz dafür gibt: Zum einen kann eine radiologisch eindeutig diagnostizierte Zyste unter Beobachtung verbleiben, wobei der betroffene Patient/die betroffene Patientin nicht nur Einschränkungen im Leben erfährt, sondern auch das Risiko einer pathologischen Fraktur und deren Komplikationen in Kauf nimmt. Ebenso kann eine En-bloc Resektion erfolgen, was wiederum, auf Grund der Gutartigkeit des Tumors, nicht zwingend notwendig ist (52). Zum anderen gibt es einige Studien, die Kürettage in Kombination mit Adjuvantien wie Phenol, flüssigem Stickstoff, PMMA, Argon-Plasma Koagulation oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> anwenden und damit die Rezidivrate verringern (53-57).

## **Chondroblastom**

Das Chondroblastom ist mit einer Inzidenz von 4,8% aller benignen Knochentumore ein eher seltenerer Tumor. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 2:1 und es tritt meist in der Pubertät, der Zeit des aktiven Wachstums, auf (18).

Der Tumor entsteht in der Epiphyse der langen Röhrenknochen, dort wo normalerweise die sekundäre Ossifikation stattfindet. Häufig betroffen sind Femur, Tibia und Humerus. Die Patientinnen und Patienten präsentieren sich erst mit langsam zunehmenden Schmerzen, gefolgt von Schwellungen an der betroffenen Stelle, sowie gelegentlich Bewegungseinschränkungen des angrenzenden Gelenks (58).

Das Chondroblastom ist histologisch vom Riesenzelltumor des Knochens differenzierbar, da neben Riesenzellen auch knorpelbildende Chondroblasten nachweisbar sind (59). Patientinnen und Patienten, die Rezidive erleiden, weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen auf, welche am häufigsten in der Lunge auftreten (58).

Die initiale Diagnose des Chondroblastoms erfolgt mit Hilfe eines Röntgenbilds, in welchem es als eine gut definierte, helle Läsion mit dünnem sklerotischen Ring erscheint, welche in der Epiphyse lokalisiert ist (18).

Bei unklaren Befunden kann eine weiterführende CT- oder MRT-Abklärung erfolgen. Die Behandlung erfolgt anhand einer Kürettage gefolgt von einer Auffüllung der Höhle mittels Knochenzements oder autologem Knochenmaterial. Auf Grund der Lokalisation des Chondroblastoms – nahe der Wachstumsfuge – ist eine vollständige Entfernung manchmal schwierig, weshalb die publizierten Rezidivraten mit 8-20% vergleichsweise hoch sind (60). Unterschiedliche therapeutische Ansätze, wie die von Ebeid (61), Suneja (58) oder Van der Geest (62), erzielen ähnliche Ergebnisse. Es wurden Kombinationen aus Kürettage (61), Kürettage mit Ausfräsen (58, 61, 62) oder Kürettage mit Ausfräsen und Kryotherapie durch flüssigen Stickstoff (62) beschrieben.

### **Chondromyxoidfibrom**

Das Chondromyxoidfibrom tritt sehr selten auf und seit der erstmaligen Beschreibung 1948 von Jaffé und Lichtenstein (63), wurden nur rund 500 Fälle veröffentlicht (64). Der Tumor weist zwei Altersgipfel auf. Der erste befindet sich im ersten oder zweiten Lebensjahrzent und der zweite zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (64). Aus den veröffentlichten Fällen geht hervor, dass Männer eine geringgradig höhere Wahrscheinlichkeit haben, Chondromyxoidfibrome zu entwickeln und dass der Krankheitsverlauf in jungen Jahren aggressiver zu sein scheint (65). Das Chondromyxoidfibrom entsteht üblicherweise im metaphysären Anteil der langen Röhrenknochen und weist eine kombinierte Matrix aus knorpeligen, fibrösen und myxoiden Arealen auf (64). Die Patientinnen und Patienten präsentieren sich mit zunehmenden Schmerzen, Schwellungen und Bewegungseinschränkungen der betroffenen Gliedmaße (22).

Auf einem Röntgenbild ist ein exzentrischer, scharf begrenzter, lytischer Tumor zu sehen, der in manchen Fällen eine fokale Kalzifikation aufweist und von sklerotischem Knochen umgeben ist. In seltenen Fällen wird das Chondromyxoidfibrom mit einem Chondrosarkom verwechselt, vor allem wenn das Biopsat nur eine geringe Größe hat. Für diese Gelegenheit ist das Röntgenbild ausschlaggebend, da hier die Zeichen für einen benignen Tumor gut von jenen, die für einen bösartigen sprechen, differenziert werden können (18).

Die Therapieansätze sind variabel, sehr häufig kommt es nach einer marginalen Resektion zu Lokalrezidiven, die in weiterer Folge ein geringes Risiko zur malignen Entartung haben

(66). Eine Kürettage alleine weist eine extrem hohe Rezidivrate von bis zu 80% auf, diese sinkt bereits bei der Anwendung von Autograft oder Allograft auf rund 20% und ist non-existent bei einer en-bloc Resektion (22).

### 1.1.2 Intermediäre Knochentumore

Die Gruppe der intermediären Knochentumore unterscheidet sich von den benignen Neoplasien auf Grund des lokal aggressiven Wachstums. Sehr selten kann es auch zur Entstehung von Metastasen kommen.

#### Osteoblastom

Das Osteoblastom ist ein seltener Knochentumor, der histologisch nicht von einem Osteoidosteom zu unterscheiden ist. Allerdings weist diese Neoplasie ein weitaus größeres Potential für schnelles, aggressives Wachstum und das Entstehen von Lokalrezidiven auf (22). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in der Größe des Nidus, die mit mindestens 2 cm Durchmesser deutlich über jener des Osteoidosteoms liegt (18). Ebenso auffallend ist das Schmerzmuster das Patientinnen und Patienten angeben: Die Schmerzen werden zunehmend stärker, allerdings gibt es häufig keine Schmerzattacken in der Nacht und die Schmerzen sind nicht mit NSAR therapierbar (67).

Das Osteoblastom tritt häufig im Achsenskelett auf, hier ist vor allem die Wirbelsäule betroffen, und kann sowohl intrakortikal, intramedullär oder periostnahe entstehen (68). Auf Grund des gehäuften Auftretens in der Wirbelsäule sind diese Tumore oftmals mit neurologischen Symptomen assoziiert (67), wie Hypästhesien oder (pseudo-)radikulären Symptomatiken.

Das Osteoblastom betrifft vor allem Menschen in ihrem dritten Lebensjahrzehnt. Die Geschlechterverteilung von Männern zu Frauen liegt bei 2:1 (68).

Auf Röntgenaufnahmen können Osteoblastome eine Vielzahl von Variationen aufweisen, siehe Abbildung 6, welche nicht immer spezifisch für den Tumor sind: eine rundlich bis ovale Form, eine gut abgrenzbare Läsion, eine mögliche Eintrübung im Bereich des Nidus, eine aktive Knochensklerose in angrenzenden Arealen, bis hin zu einer Erweiterung oder Zerstörung des angrenzenden Kortex (68). Zudem ist es möglich, dass sekundäre aneurysmatische Knochenzysten in der unmittelbaren Umgebung auftreten (18).

Bewährte Therapieformen für das Osteoblastom stellen die weite Exzision dar, sowie eine Kürettage (69). Es gibt auch Studien, welche andere Kombinationen publiziert haben, beispielsweise Kürettage mit Polymethylmetacrylat (56) oder Kürettage mit Ausfräsen und einer Phenol-Applikation (53).



Abbildung 6: ♀ 8y – Röntgenaufnahme eines OBs im diaphysären Radius; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz

## **Riesenzelltumor des Knochens**

Der Riesenzelltumor des Knochens ist ein intermediärer Knochtumor, der mit einer Inzidenz von von 5- bis 6% aller primären Knochenläsionen auftritt (22). Üblicherweise entwickelt er sich in der dritten und vierten Lebensdekade, häufiger bei Frauen als bei Männern (70).

Er stellt eine Knochenläsion dar, die viele Gesichter zeigen kann: Zum einen ist es möglich, dass er als latente benigne Neoplasie auftritt, die keine Schmerzen verursacht, als Zufallsbefund diagnostiziert wird und nach einer vollständigen Resektion nicht mehr wiederkommt. Andererseits kann es ebenso vorkommen, dass der Tumor lokal-aggressiv wächst, sich ins Weichgewebe ausbreitet, Schmerzen verursacht und nach einer Resektion lokal rezidiert (71).

In wenigen Fällen kann es zu einer malignen Transformation, sowie zur Ausbildung von Metastasen kommen, welche hauptsächlich in der Lunge zu finden sind – deshalb bedarf es postoperativ regelmäßiger und langjähriger Kontrollen (72).

Die Entstehung einer derartigen Läsion ist noch nicht bis ins letzte Detail erforscht, die Annahme ist aber, dass es zu einer Überexpression des RANK-Liganden kommt, woraus eine Hyperproliferation der Osteoklasten resultiert (73).

Das histologische Erscheinungsbild des Riesenzelltumors des Knochens ist geprägt von vielkernigen Riesenzellen und Makrophagen (74). Typischerweise ist er an den Epi- und Metaphysen der langen Röhrenknochen lokalisiert. Er breitet sich oft bis zu den angrenzenden Gelenken aus, während Durchbrüche durch den Kortex in das Gelenk selten sind (6). Eine Prädispositionsstelle ist das Kniegelenk; am öftesten findet man die Läsion im distalen Femur, direkt gefolgt von der proximalen Tibia (70).

Sehr häufig ist der Riesenzelltumor des Knochens ein Zufallsbefund. Es ist aber auch möglich, dass Patientinnen und Patienten auf Grund von Schmerzen, die durch eine Kompression umliegender Strukturen entstehen, einer Schwellung der angrenzenden Weichteile oder einer pathologische Fraktur vorstellig werden (72).



*Abbildung 7: ♀ 56a - Röntgenaufnahme eines RZTKs in der proximalen Metaphyse der Tibia; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz*

Die Diagnosefindung beginnt auch bei dieser Tumorart mit bildgebenden Verfahren, wie Röntgen, CT oder MRT, für eine endgültige Diagnose ist eine Biopsie allerdings unumgänglich, siehe Abbildung 7. Die interventionelle Therapie bietet beim Riesenzelltumor

des Knochens ein breites Feld an Möglichkeiten: Es kann eine En-bloc Resektion durchgeführt werden, die eine Rezidivrate von weniger als 20% aufweist. Weitere Ansätze sind eine Kürettage, mit oder ohne Ausfräsen der Knochenhöhle, entweder allein oder in Kombination mit verschiedenen Adjuvantien wie Phenol, Ethanol, flüssigem Stickstoff und PMMA. Andere Behandlungsansätze arbeiten mit der Entstehung bzw. Ausbreitung des Tumors und greifen medikamentös, mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers, den RANK-Liganden an (75).

### **Atypischer chondrogener Tumor**

Der atypische chondrogene Tumor betrifft in der Regel Patientinnen und Patienten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr (76).

Es handelt sich um eine hochdifferenzierte knorpelige Neoplasie. Im Gegensatz zu Chondrosarkomen, die nach histopathologischen Kriterien in G1- bis G3-Tumore unterteilt werden können, werden atypische chondrogene Tumore keinem Grading zugeordnet. Zur Einteilung von Chondrosarkomen (nicht aber des atypischen chondrogenen Tumors) folgt man den Kriterien nach Evans et al., welche unter anderem die Zelldichte, Kernatypien, Pleomorphie und Mitoseraten miteinbeziehen (77).

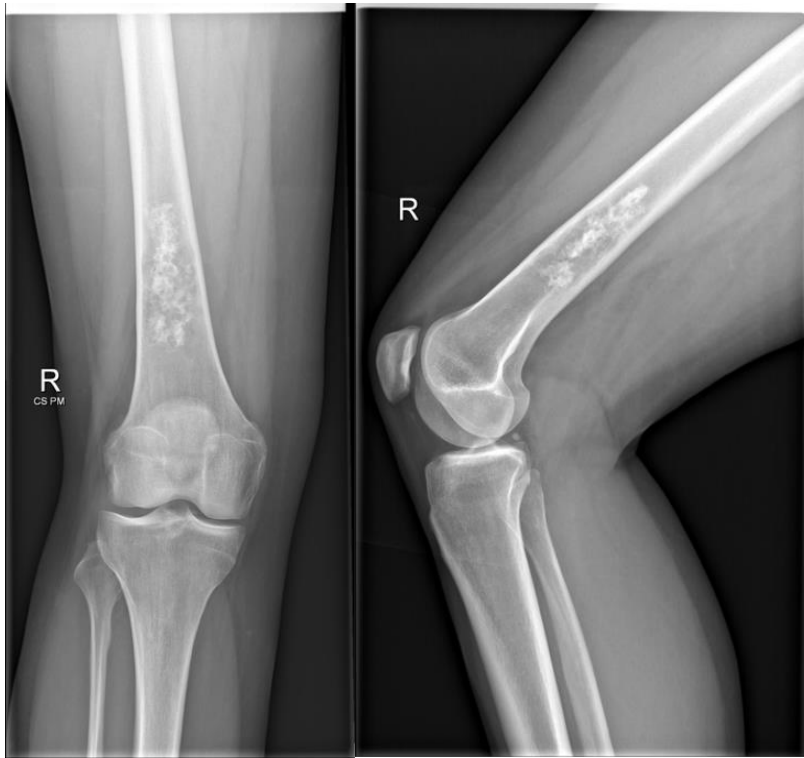
Der atypische chondrogene Tumor hat ein wenig aggressives Wachstumsverhalten, eine geringe Rezidivrate und insgesamt eine ausgezeichnete Prognose. Aufbauend auf diese Tatsachen wird er daher auch als aggressiv-benigner Tumor ohne Potential zur Metastasenbildung bezeichnet (78).



*Abbildung 8: Röntgenaufnahme eines ACTs im distalen Femur; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz*

Der Tumor wächst entweder primär intramedullär, oder entsteht sekundär, beispielsweise bei einer vorbestehenden Enchondromatose (79). Als Prädilektionsstellen werden Knochen angegeben, die in Zusammenhang mit dem axialen Skelett stehen, wie die Bestandteile des Beckens, hier vor allem die Knochen, die das Hüftgelenk bilden, und des Schultergürtels (80), sowie die Rippen und die Wirbelsäule. Die Läsionen führen zu Schmerzen und Schwellungen. Selten treten pathologische Frakturen auf, wobei diese dann maßgebliche dazu beitragen, dass ein Enchondrom als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden kann (81).

Eine Differenzierung zwischen einem atypischen chondrogenen Tumor und einem Enchondrom ist sowohl radiologisch als auch histologisch schwierig, siehe Abbildung 8 und Abbildung 9, wobei dies auf Grund ähnlicher Therapieansätze – Kürettage mit adjuvanter Therapie und eventueller Knochenfüllung – nicht immer zwingend notwendig ist. Ebenso kommt En-bloc Resektion zur Behandlung in Frage, welche aber aufgrund des insgesamt benignen Verlaufs fast als „over-treatment“ gesehen werden kann (82).



*Abbildung 9: Röntgenaufnahme eines ACTs in der distalen Femurdiaphyse mit popcornartig verkalktem Erscheinungsbild; zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie Graz*

## **1.2 Diagnostik**

Patientinnen und Patienten mit benignen und intermediären Knochentumoren können, wie oben beschrieben, eine typische Symptomatik aufweisen. Dazu zählen neben unklaren Schwellungen, Schmerzen ohne eindeutige Ursache auch lokale Entzündungszeichen, wie Überwärmung und Rötung. Zudem können Frakturen ohne dazu passendes Unfallgeschehen auftreten, was auf einen neoplastischen Vorgang im betroffenen Knochen hinweisen könnte, weshalb derartige Brüche auch als „pathologische Frakturen“ bezeichnet werden.

Zur Diagnosefindung und -sicherung werden die folgenden Methoden verwendet, sodass eine adäquate Therapie erfolgen kann:

### **1.2.1 Bildgebung**

Die Bildgebung spielt eine wesentliche Rolle im klinischen Alltag und stellt in verschiedensten Formen, wie Röntgen, Computertomografie und Magnetresonanztomographie, ihren Nutzen unter Beweis.

In der Diagnostik hat die Bildgebung drei zentrale Aufgaben inne:

Erstens, die Detektion eines Tumors. Die gängigsten Verfahren sind hier Röntgen, MRT, CT und Skelettszintigrafie. Das Röntgenbild, aufgenommen in zwei Ebenen, stellt Neoplasien im peripheren Skelett dar und lässt Rückschlüsse auf Morphologie und Wachstumsgeschwindigkeit zu. In der Computertomografie werden häufig Läsionen der zentralen Skelettanteile, wie Schädel, Wirbelsäule und Becken abgebildet. Die Skelettszintigrafie stellt eine profunde Möglichkeit zum Nachweis von Metastasen, zur Beurteilung der biologischen Aktivität von Läsionen und zur Unterscheidung zwischen biologisch inaktiven, sklerotischen Veränderungen und biologisch aktiven, neoplastischen oder infektiösen Läsionen dar (2).

Zweitens, die (Differenzial-)Diagnostik eines Tumors. Hierfür ausschlaggebend sind das Patientenalter und die Lokalisation im Knochen. Viele Tumore besitzen bestimmte Prädispositionsstellen im Knochen. Oft lässt die Lokalisation einer Läsion Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Histologie zu, siehe Abbildung 10. Weiters wichtig ist die Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit, mit Hilfe der Periostreaktion und des Destruktionsmusters. Hiermit kann in rund 70-80% der Fälle eine Diagnose, passend zur späteren histopathologischen Befundung, gestellt werden und die Therapie dementsprechend geplant werden. Sollte eine invasive Diagnostik zur Sicherung der Verdachtsdiagnose notwendig sein, erfolgt eine Plausibilitätsprüfung vom Ergebnis der Biopsie mit der radiologischen Diagnose (2).

Drittens, das lokale Staging eines Tumors. In diesem Schritt wird die bestehende Ausdehnung des Tumors bestimmt. Dafür eignet sich die Anfertigung eines MRT-Bildes sehr gut, da hier sowohl die Ausbreitung im Knochen als auch in den umliegenden Weichteilen deutlich abgrenzbar und beurteilbar ist. Ein weiterer Vorzug der MRT im Vergleich zur CT ist, dass das Verhältnis des Tumors zu Gelenksstrukturen, Gefäßen und Nerven dargestellt werden kann. Die CT ist allerdings der MRT hinsichtlich der Beurteilung der ossären Strukturen deutlich überlegen, und sollte daher zur genauen Analyse des Kortex sowie bei Frakturgefahr zur Anwendung kommen. Anhand der Lodwick Klassifikation können Tumore hinsichtlich ihres Wachstumsverhaltens bzw. der Aggressivität eingeteilt werden (2).

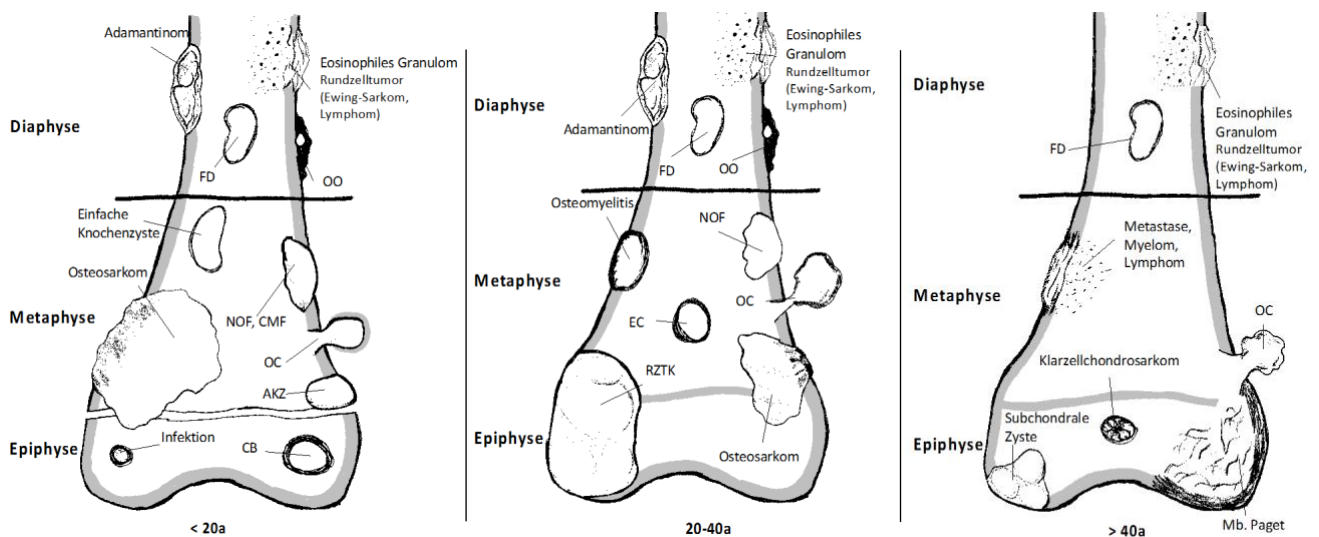


Abbildung 10: Mögliche Differentialdiagnosen für Knochentumore, eingeteilt nach Lokalisation und Alter des Patienten/der Patientin; nach (1)

## Lodwick Klassifikation

Im Knochen wird durch einen Tumor eine osteoklastäre oder eine osteoblastäre Reaktion ausgelöst, wodurch es zu einer lokalen, regionalen oder diffusen Modifikation der Knochenstruktur kommt. Die Einteilung nach Lodwick bietet ein Werkzeug, um das vorliegende Destruktionsmuster zu beschreiben und in Folge Rückschlüsse auf die Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Aggressivität der Läsion zu ziehen. Auf einer konventionellen Röntgenaufnahme können drei Destruktionsmuster unterschieden werden:

- Lodwick Grad I: Die Läsion stellt eine umschriebene, klar definierte geografische Knochendestruktion dar. Sie steht für einen langsam fortschreitenden Wachstumsprozess.
  - IA: Diese Bezeichnung trifft fast ausschließlich auf benigne Tumore zu die langsam wachsen, sodass der tumortragende Knochen einen durchgängigen sklerotischen Randsaum um den Tumor herum ausbilden kann.
  - IB: Dieser Grad trifft auf einen scharf abgrenzbaren, osteolytischen Tumor zu, der allerdings nicht oder nur teilweise von einem Sklerosesaum umgeben ist. Dies deutet auf ein schnelleres Wachstum hin.
  - IC: Tumore nach Lodwick Grad IC weisen unscharfe, osteolytische Randbereiche auf. Der Übergang zwischen Läsion und Knochen ist verwaschen, was auf einen schnellen Wachstumsprozess schließen lässt.
- Lodwick Grad II: Es liegt eine geografische Knochendestruktion in Kombination mit einer mottenfraßartig-permeativen Komponente vor. Dies deutet auf eine intermediäre bis hohe Wachstumsgeschwindigkeit hin.
- Lodwick Grad III: Es liegt eine rein mottenfraßartige-permeative Destruktion des Knochens vor, die auf ein sehr schnelles Wachstum und ein hohes Aggressivitätspotenzial hindeutet (2).

Die Tumore und tumorähnliche Läsionen, welche im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht wurden, gehören mehrheitlich den Lodwick-Graden I und II an, siehe Tabelle 2.

Läsion	I a	I b	I c	II	III
<b>Osteoidosteom</b>					
<b>Osteochondrom</b>	keine Angabe				
<b>Enchondrom</b>					
<b>Fibröse Dysplasie</b>	keine Angabe				
<b>Nicht ossifizierendes Knochenfibrom</b>					
<b>Osteoblastom</b>					
<b>Chondroblastom</b>					
<b>Chondromyxoidfibrom</b>					
<b>Riesenzelltumor des Knochens</b>					
<b>Aneurysmatische Knochenzyste</b>					
<b>Atypischer chondrogener Tumor</b>					

Tabelle 2: Typische Verteilung der Knochentumore in langen Röhrenknochen; dunkelgrau: typisch; hellgrau: seltener; weiß: kaum bis nie; nach (2)

Die Lodwick-Klassifikation gilt als eine sehr solide Einteilung zur Abschätzung der Wachstumsgeschwindigkeit und hilft bei der Dignitätsbeurteilung einer Neoplasie. Im Rahmen einer umfangreichen Studie mit über 1.000 untersuchten Tumoren und tumorähnlichen Läsionen, wurde die Aussagekraft und Zuverlässigkeit überprüft (83). Es wurde festgestellt, dass Tumore, deren radiologisches Erscheinungsbild mit Lodwick-Grad III eingestuft wurden, tatsächlich durchwegs maligne waren und dass bei Grad IA alle Läsionen bis auf eine einzige – ein Ewing Sarkom – benigne waren. Eine genaue Trennung zwischen benignen und malignen Tumoren ist nicht klar erfolgt. Zu sehen ist, dass sämtliche Veränderungen, die mit Grad IC eingestuft wurden, zur Hälfte benigne und zur Hälfte maligne waren (83).

## Periostreaktion

Die Einschätzung der Wachstumsrate einer Läsion ist mit Hilfe der Lodwick Klassifikation möglich und kann anhand der Beurteilung der Periostreaktion noch weiter vertieft werden. Das Periost bildet die Grenze zwischen Knochen und Weichteilen. Es setzt sich zusammen aus einer zellarmen und fibrösen äußeren Schicht und einer zellreichen inneren Schicht.

In Abhängigkeit davon, wie schnell ein Tumor wächst und sich ausbreitet, reagiert das Periost besser oder weniger gut. Im Rahmen von kontinuierlich und langsam- bis mittelschnell wachsenden Neoplasien des Knochens findet man häufig durchgehende Periostreaktionen, wohingegen aggressive und schnell fortschreitende Läsionen zu einer unterbrochenen Periostreaktion führen. Eine Übersicht der häufigsten Wachstumsmuster bzw. der daraus resultierenden Periostreaktionen ist in Abbildung 11 zu sehen. Die Beurteilung des Periosts stellt ein zusätzliches Hilfsmittel zur Abschätzung der Dignität und der Aggressivität des Tumors dar. Eine kontinuierliche Periostreaktion und eine gleichmäßig breite Lamelle sprechen für ein langsames Wachstum und Benignität, während eine Unterbrechung auf eine rasche Ausbreitung und Malignität hinweist (2).

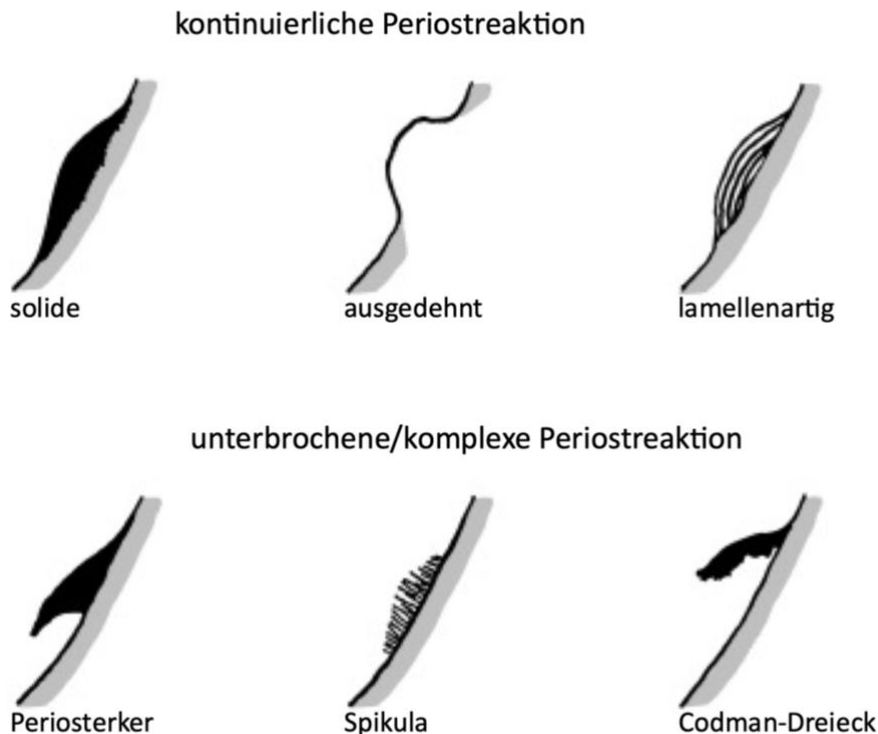


Abbildung 11: Mögliche Reaktionen der Knochenhaut; nach (1)

## **Tumormatrix**

Die Beurteilung der Tumormatrix bildet einen weiteren wichtigen Punkt in der Diagnosefindung und -stellung. Die meisten ossären Neoplasien zeigen ein osteolytisches (= knochenzerstörendes) oder osteoblastisches (= knochenabbauendes) Wachstum, wobei es auch Mischformen (osteolytisch-osteoblastisch) gibt. Eine grobe Unterscheidung ossärer Neoplasien, abgesehen von der Verkalkung kartilaginärer Tumormatrix, ist anhand folgender Mechanismen möglich:

Es kommt zu einer Bildung von Tumorknochen, wenn Osteoid durch neoplastische Osteoblasten aufgebaut wird und zusätzlich mineralisiert wird. Der Fortschritt der Mineralisierung ist anhand bildgebender Verfahren sichtbar und er reicht von einer kaum erkennbaren und diffusen, über wolkenartigen, bis hin zu einer elfenbeinartigen Verdichtung.

Die metaplastische Knochenneubildung im Rahmen eines fibrösen Tumors basiert auf der Umwandlung von Fibroblasten zu Osteoblasten. Die Läsion ist nur in geringem Grad mineralisiert und radiologisch daher als mattglasig und dicht erkennbar.

Die reaktive Knochenneubildung findet an der Grenze zwischen Tumor und tumortragendem Knochen statt. Eine Osteoblastenaktivierung führt zu einer Vermehrung des Knochens, sowohl bei einer langsam-wachsenden Läsion als auch bei einer aggressiven Neoplasie. Andere Ursachen dafür können auch inflammatorische Vorgänge, Ischämien, Fremdkörper oder Traumata sein (2).

## **Lokalisation und Manifestationsalter**

Sowohl die Lokalisation des Tumors als auch das Alter der Patienten sind Faktoren, die bei der Suche nach der richtigen Diagnose nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Außerdem ermöglicht die Berücksichtigung dieser Faktoren eine einfache Eingrenzung der in Frage kommenden Differentialdiagnosen, siehe Abbildung 10. Die Lokalisation bezieht sich sowohl darauf, welcher Knochen betroffen ist, als auch, in welchem Teil die Neoplasie entsteht. Die folgende Tabelle 3 soll eine Übersicht über mögliche Lokalisationen der Knochentumore bzw. tumorähnlichen Läsionen und das Hauptmanifestationsalter geben, sie wurde inhaltlich übernommen aus (2). Die Darstellung wurde in einer Tabelle zusammengefasst, sodass lediglich für die vorliegende Arbeit relevanten Tumore sichtbar sind.

<b>Tumor</b>	<b>Alter</b>	<b>Hauptlokalisation</b>	<b>radiologische Kriterien</b>
<b>OO</b>	10-20	lange Röhrenknochen	intrakortikal, lytisch, Randsklerose
<b>OC</b>	Nicht angeführt		
<b>EC</b>	Jedes Alter	kurze Röhrenknochen von Händen und Füßen lange Röhrenknochen	röntgendicht, oft rein lytisch, Kalkherde
<b>FD</b>	5-15	Schädel, Rippen, Metaphyse der langen Röhrenknochen der UE	diffus-wolkig, mattglasartig, deformierend
<b>NOF</b>	0-20	Metaphyse langer Röhrenknochen	exzentrisch, kortikal, wellige Randsklerose
<b>OB</b>	0-30	Wirbelsäule, kurze und lange Röhrenknochen	intrakortikal, lytisch (Radius >1,5cm), Randsaum
<b>CB</b>	10-20	Epiphysen der langen Röhrenknochen	scharf demarkierte Lyse
<b>CMF</b>	0-30	Metaphyse der langen Röhrenknochen, Knie	exzentrisch, osteolytisch, wellig begrenzt
<b>RZTK</b>	20-50	Epiphyse langer Röhrenknochen, Ausbreitung in Metaphyse	osteolytisch, exzentrisch, Seifenblasenbild
<b>AKZ</b>	10-20	Metaphyse der langen Röhrenknochen, Wirbelsäule	exzentrisch, osteolytisch, blow-out
<b>CS</b>	>50	Stammskelett, lange Röhrenknochen	Osteolytisch, lobuliert, Kalkherde

Tabelle 3: Zusammenfassung typischer klinischer und radiologischer Aspekte; nach (2)

### **1.2.2 Biopsie**

In manchen Fällen führen weder klinische Symptomatik, Bildgebung noch Labordiagnostik zur passenden Diagnose; oder die Dignität des vorliegenden Tumors ist nicht eindeutig zu beurteilen, weswegen keine weiterführende Behandlung geplant bzw. durchgeführt werden kann. In solchen Fällen ist eine invasive Diagnostik notwendig, d.h. eine Biopsie, die eine nachfolgende histopathologische Untersuchung des Gewebes ermöglicht und somit Klarheit verschaffen soll. Die Ausdehnung des Eingriffs variiert je nach Anforderungen. Es kann eine radiologisch gesteuerte perkutane Gewebeentnahme mittels feiner Nadel erfolgen, ebenso eine offene Inzisionsbiopsie oder auch eine Stanzbiopsie. Wichtig bei allen Verfahren ist, dass Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und Tumorzellverschleppungen bestmöglich zu vermeiden sind, sodass die Patienten keinen Schaden oder eine Verschlimmerung des Zustands davontragen. Ebenso zu beachten ist auch, dass genügend Material gewonnen wird, sodass die histopathologische Untersuchung zu einem validen Ergebnis kommen kann (2).

### 1.2.3 Staging

Zwei wesentliche Faktoren in der Tumorbehandlung – wobei dies generell auf niedrig-maligne bzw. maligne, nicht aber auf benigne und intermediäre Knochentumoren zutrifft - stellen das Staging anhand der AJCC-Klassifikation und das Staging nach Enneking dar.

#### **AJCC-Klassifikation**

Die AJCC Klassifikation ist ein Werkzeug zur Einteilung von malignen Knochen- und Weichteiltumoren. Sie ist eine Erweiterung/Erneuerung der ursprünglichen TNM-Klassifikation. Die klinische TNM-Klassifikation ergibt sich auf Basis der Staging-Untersuchung (CT des Thorax, Abdomens, und Beckens).

TNM steht für: den Primärtumor (T), für die regionären Lymphknoten (N) und für Fernmetastasen (M). Prinzipiell kann die TNM-Klassifikation für jeden beliebigen Tumor (z.B. Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Kolonkarzinom) angewandt werden.

Eine primäre Einteilung des lokalen und systemischen Tumorbefalls erfolgt anhand von Tabelle 4. Allerdings ist die Beurteilung der Tumorausdehnung bei malignen Knochentumoren durch die drei Faktoren, T, N und M, hinsichtlich der Prognoseabschätzung suboptimal, weshalb die AJCC Klassifikation heute regelhaft angewandt wird. Diese beruht auf der TNM-Klassifikation, allerdings wurden genauere Kriterien bestimmt, beispielsweise die Lokalisation der Primärtumore. Maligne Knochentumore werden in drei verschiedene, mögliche Lokalisationen eingeteilt. Darüber hinaus wird zusätzlich das histologische Grading in die AJCC-Klassifikation miteingeschlossen (84).

Tabelle 4 zeigt einen Vergleich zwischen der früheren TNM-Klassifikation und der erweiterten AJCC-Klassifikation. Die definierten Klassen, T, N, M und G ergeben je nach Ausprägung die 4 unterschiedlichen Stadien der AJCC-Klassifikation, mit Untergruppen A und B für Stadien I, II, und IV, siehe Tabelle 5.

	<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>AJCC-Klassifikation</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor sind nicht beurteilbar	
<b>T0</b>	kein Anzeichen für einen Primärtumor	
<b>T1</b>	Tumor überschreitet Kortikalis nicht	Tumor ≤8cm
<b>T2</b>	Tumor überschreitet Kortikalis	Tumor >8cm
<b>T3</b>	/	diskontinuierliche Tumore an primärem Lokus
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar	
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen	
<b>N1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen	
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen sind nicht beurteilbar	/
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen	
<b>M1</b>	Fernmetastasen	
<b>M1a</b>		Lunge
<b>M1b</b>		Knochen oder anderer Lokus
<b>G</b>	<b>Histopathologisches Grading</b>	
<b>GX</b>	/	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
<b>G1</b>	/	gut differenziert
<b>G2</b>	/	mäßig differenziert
<b>G3</b>	/	schlecht differenziert
<b>G4</b>	/	undifferenziert

*Tabelle 4: TNM-Klassifikation vs. AJCC Klassifikation für Skelett, Stamm, Schädel und Gesichtsknochen für maligne Knochentumore; nach (85) und (84)*

Stadium	Primärtumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Histologischer Grad (G)
IA	T1	N0	M0	G1 oder GX
IB	T2 oder T3	N0	M0	G1 oder GX
IIA	T1	N0	M0	G2 oder G3
IIB	T2	N0	M0	G2 oder G3
III	T3	N0	M0	G2 oder G3
IVA	T1/T2/T3	N0	M1a	G1/G2/G3
IVB	T1/T2/T3	N1	M0/M1a/M1b	G1/G2/G3
	T1/T2/T3	N0/N1	M1b	G1/G2/G3

Tabelle 5: Prognostische Stadieneinteilung maligner Knochentumore nach AJCC für Skelett, Stamm, Schädel und Gesichtsknochen; nach (84)

### Einteilung nach Enneking

Die Einteilung nach Enneking ist sowohl für Knochen- als auch Weichteiltumore anwendbar und ergibt sechs verschiedene, mögliche Tumorstadien. Diese resultieren aus einer Kombination des onkochirurgischen Gradings (hier: ocG eigentlich nur G) einer Läsion, der Beurteilung des Primärtumors (T) und der Beurteilung der Fernmetastasen (M). Das onkochirurgische Grading (ocG) ist nicht zu verwechseln mit dem histopathologischen Grading. Es weist die Grade ocG0 (benigne Läsion), ocG1 (low grade – entspricht G1) und ocG2 (high grade – entspricht G2-G3/4) auf. Die Unterscheidung zwischen einem Stadium A und B liegt in der Tumorausbreitung (T), die entweder (A:T1) intrakompartimental oder (B:T2) extrakompartimental sein kann (2).

Stadium	Grading	Primärtumor	Metastasen
<b>IA</b>	ocG1	T1	M0
<b>IB</b>	ocG1	T2	M0
<b>IIA</b>	ocG2	T1	M0
<b>IIB</b>	ocG2	T2	M0
<b>IIIA</b>	ocG1 oder ocG2	T1	M1
<b>IIIB</b>	ocG1 oder ocG2	T2	M1

Tabelle 6: Einteilung nach Enneking; nach (2)

## **Einteilung nach Campanacci**

Eine weitere Klassifikationsmöglichkeit stellt die Einteilung nach Campanacci (70) dar.

Diese Einteilung ähnelt dem System nach Enneking, wird aber nur für Riesenzelltumore des Knochens angewandt.

Campanacci et al. haben in ihrer Publikation 1987 das Erscheinungsbild des Riesenzelltumors des Knochens in drei mögliche Grade eingeteilt:

- Grad 1: Es liegt eine ruhende Läsion vor, mit gut definierbaren Abgrenzungen und einer intakten Kortikalis.
- Grad 2: Eine aktive Läsion mit mäßig gut abgrenzbaren Rändern ist zu erkennen, die Kortikalis ist ausgedünnt und eventuell leicht ausgedehnt.
- Grad 3: Die Läsion ist aggressiv wachsend, hat keinen definierten Rand und die Kortikalis ist zerstört.

Aus den einzelnen Stadien leitet sich die jeweils empfohlene Therapie ab (70).

## **1.3 Therapie**

Die Auswahl der adäquaten Therapie für einen Knochentumor bzw. eine tumorähnliche Läsion basiert auf der Tumorentität, der Lokalisation, der Tumorgröße, sowie nicht zuletzt dem zuvor erwähnten Staging und dem systemischen Befall. Die Neoplasien müssen anhand ihrer Symptome und bildgebender Verfahren eingeschätzt werden. Im Anschluss erfolgt die Therapieplanung. Es gibt Läsionen, die im Regelfall nicht chirurgisch versorgt werden müssen. Beispiele dafür wären das nicht-ossifizierende Knochenfibrom oder die fibröse Dysplasie, solange sie keine Beschwerden verursachen und das Risiko einer pathologischen Fraktur gering bleibt. Ebenso gibt es aber Tumore, die auf jeden Fall chirurgisch versorgt werden sollten, wie der Riesenzelltumor des Knochens.

Für die vorliegende Literatur Recherche mussten die beschriebenen Läsionen zumindest mit einer Kürettage behandelt worden sein, um eingeschlossen zu werden. Oft wurden zusätzlich zur Kürettage eine Hochgeschwindigkeitsfräse, wie auch ein Adjuvans, etwa Phenol und Ethanol angewandt.

### **1.3.1 Kürettage +/- Fräse**

Die Kürettage ist eine intraläsionale Intervention, die hauptsächlich bei benignen und intermediären Knochentumoren angewandt wird. Sie stellt eine Alternative zur En-bloc Resektion dar und bietet einen strukturerhaltenden Umgang mit dem Kortex und angrenzenden Strukturen. Gleichzeitig wird ein möglicher Tumorrest in der Knochenhöhle in Kauf genommen.

Die Kürettage stellt eine lokale Ausräumung einer intraossären Läsion dar und ist kontraindiziert bei Knochenläsionen ungeklärter Dignität. Eine relative Kontraindikation stellen Rezidive aggressiver, gutartiger Knochentumore dar, hier ist die Entscheidung fallspezifisch zu treffen. Der Eingriff erfolgt über einen großzügigen Zugang durch Haut, Weichteile und Kortex, der einen guten Blick auf die Ausdehnung des Tumors ermöglicht (86).

Der Tumor wird mithilfe einer scharfen Kürette aus dem gesunden Knochen „gekratzt“. Diese chirurgische Behandlungsform birgt aber – wie oben erwähnt – die Gefahr, dass Tumorzellen im Knochen verbleiben. Daraus resultiert ein größeres Risiko für Rezidive. Zur Steigerung der Effektivität wird die manuelle Kürettage häufig mit einer Hochgeschwindigkeitsfräse kombiniert. Dies dient dazu, die Wände der Knochenhöhle bis

ins Gesunde hin abzuschleifen und die Wahrscheinlichkeit für verbleibende Tumorzellen zu reduzieren.

Vergleicht man die Rate an Lokalrezidiven zwischen Studien, in denen Tumore von Patienten nur kürettiert wurden mit Studien, in denen die Tumore der Patienten kürettiert und ausgefräst wurden, ist die zusätzliche Behandlung mit einer Hochgeschwindigkeitsfräse durchaus effektiv. Als Beispiel: In der Studie von Becker et al. wurden 103 Riesenzelltumore des Knochens nur mit Kürettage behandelt, wovon 50 (48,5%) rezidierten (87). In der Studie von Gaston et al. wurden 246 RZTK mit Kürettage und Fräse therapiert und nur 73 davon (29,7%) entwickelten im Nachsorgezeitraum ein Rezidiv (88).

### **1.3.2 Adjuvantien**

Der Einsatz von verschiedenen Adjuvantien zur Behandlung von Knochentumoren zeigt deutlich, dass hierfür noch kein „Goldstandard“ zur Verfügung steht und dass dieses Gebiet noch einige Fragen offenlässt.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird die Anwendung verschiedener Adjuvantien bei benignen und intermediären Knochentumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen im Rahmen einer Literaturrecherche erfasst und anschließend diskutiert.

Zu Beginn einer Operation eines benignen oder intermediären Knochentumors bzw. einer tumorähnlichen Läsion erfolgt eine Kürettage, worauf in den meisten Fällen das Ausfräsen der Tumorkhöhle folgt. Somit wird sichergestellt, dass sämtliches verändertes Gewebe entfernt wird und dass die Wände der Tumorkhöhle geebnet werden. Daraufhin können Adjuvantien zum Einsatz kommen. Sie werden auf unterschiedliche Art und Weise angewandt; größtenteils werden sie in mehreren Zyklen in die Knochenhöhle instilliert, wie zum Beispiel flüssiger Stickstoff, Phenol oder Ethanol, wobei sie mehrheitlich nach einer geringen Einwirkzeit ausgespült werden. In dieser Arbeit wird auch der Einsatz von Knochenzement – Polymethylmethacrylat (PMMA) – als Adjuvans gewertet, da es beim Aushärten des Zements zu einer thermischen Reaktion mit Hitzeentwicklung kommt. Von dieser Reaktionswärme wird angenommen, dass sie zum Absterben möglicher in der Tumorkhöhle verbliebenen Tumorzellen führt.

## **Phenol**

Phenol, oder auch Hydroxybenzen, ist die einfachste organische Verbindung und als Reinstoff hochgiftig. Bei einer Temperatur von 41°C schmilzt die Verbindung und bildet, abhängig vom Reinheitsgrad, eine farblose Flüssigkeit mit aromatischem Geruch. Früher wurden phenolhaltige Lösungen, maximal 5% Phenol, als Desinfektionsmittel eingesetzt, bis bekannt wurde, dass auch die Dämpfe geringerer Mengen bereits zur Reizung von Haut, Atemwegen und Augen führen und zudem zytotoxische Effekte aufweisen (89). Zur medizinischen Anwendung als Adjuvans kommt Phenol deshalb, weil es dazu führt, dass proteinreiche Substanzen koagulieren und somit Zellen absterben. Dieser Effekt trifft auch auf Tumorzellen zu. Die Substanz wird in einer Konzentration von 50%-90%, üblicherweise mit sterilen Wattestäbchen, an der Innenseite der Knochenhöhle appliziert. Nach einer Einwirkzeit von zwei bis fünf Minuten wird die Tumorphöhle mit Ethanol oder Kochsalzlösung ausgewaschen (90-93).

Auf Grund der starken Reizung, die Phenol verursachen kann, muss das Operations-Team bei Einsatz von Phenol als Adjuvans gut geschützt werden, wie auch die Weichteile rund um die Tumorphöhle (89).

Der Effekt von Phenol auf die Entstehung von Lokalrezidiven ist nicht endgültig geklärt. Es gibt Studien, wie jene von Dierselhuis et al., in denen von 20 Tumoren, mit Kürettage und Phenol behandelt wurden, kein einziger rezidierte (94). Demgegenüber entwickelten in der Studie von Klenke et al. 11 von 32 Patientinnen und Patienten, die mit Kürettage, Fräse und Phenol behandelt wurden, ein Rezidiv, was einer Rezidivrate von 34,4% entspricht (95).

## **Flüssiger Stickstoff**

Stickstoff kommt unter normalen Umständen als N<sub>2</sub> in der Luft vor und macht davon exakt 78,08% aus. Es hat einen sehr niedrigen Siedepunkt und wird deshalb häufig als Kältemedium eingesetzt, wobei es dem Kühlgut die nötige Verdampfungswärme entzieht. In der Medizin wurde Stickstoff erstmals zur Warzenentfernung eingesetzt (96).

Marcove et al. erwähnten 1978 in ihrer Studie den Gebrauch von flüssigem Stickstoff bei RZTK (97). Die Applikation erfolgte mit Hilfe eines metallischen Trichters direkt in die Tumorphöhle.

Der Effekt von Stickstoff liegt unter anderem an den Eiskristallen, die in Folge des raschen Gefrierens entstehen und dazu führen, dass die Osmolalität der Zelle gestört wird und

hierdurch Apoptose induziert wird (98). Allerdings muss die Anwendung zumindest zweimal hintereinander erfolgen, um zytotoxische Effekte vergleichbar zu anderen Adjuvantien zu erreichen (99).

Wird der Zyklus des Gefrierens und Auftauens zu häufig wiederholt, kommt es vermehrt zu Komplikationen wie Frakturen (100). Auf Grund dieser Komplikation wird daher eine prophylaktische interne überbrückende Osteosynthese oder Auffüllung der Tumorköhle empfohlen (98).

Der Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidives variiert stark: In der Studie von Dabak et al. wurden 40 RZTKs mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Kryotherapie und Knochenzement therapiert, drei davon (7,5%) entwickelten ein lokales Rezidiv (101). In der Studie von Van Heijden et al wurden 26 RZTKs auf dieselbe Weise behandelt, wobei 8 (30,8%) ein Rezidiv entwickelten (102).

## Ethanol

Ethanol wird umgangssprachlich auch als Alkohol bezeichnet. Es beschreibt eine zweiwertige Kohlen-Wasserstoffverbindung (Ethan –  $C_2H_6$ ), wobei eines der Wasserstoffatome durch eine Hydroxylgruppe (OH –  $C_2H_5OH$ ) ersetzt wird und somit der Suffix *-ol* angehängt wird – Ethanol. Auf natürliche Art entsteht die Verbindung bei der Vergärung zuckerhaltiger Früchte, es kann aber auch mit Hilfe der chemischen Synthese aus Wasser, Ethen und Schwefelsäure entstehen. Ethanol ist eine farblose und hydrophile Flüssigkeit mit einem charakteristischen Geruch (103).

In der Medizin ist Ethanol sehr vielfältig in der Verwendung: Es wird als Desinfektionsmittel eingesetzt, da ab einer Konzentration von ~70% die Hülle von Bakterien stark beschädigt wird und diese absterben. Darüber hinaus dient es als Lösungsmittel in der Phytomedizin. Bei einer Methanol-Vergiftung wird Ethanol als Antidot angewandt (103).

Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet stellt die Tumororthopädie dar. Hier wird Ethanol einerseits dazu verwendet, Phenol (siehe oben) aus der Tumorköhle auszuwaschen, wie von Verdegaal et al. beschrieben (104). Zudem wurde im Rahmen der Literatursuche für die vorliegende Diplomarbeit auch die Studie von Jones et al. gefunden, die RZTKs nur mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und Ethanol behandelte (105). Ethanol dringt nicht so tief in das umliegende Knochen- bzw. Weichteilgewebe ein und deshalb erreicht die zytotoxische Wirkung das umliegende gesunde Gewebe nur in einem

geringeren Ausmaß, was sich positiv auf die Heilungschancen auswirkt (105). In der Studie von Jones et al. wurden 12 RZTKs nur mit Kürettage und Ethanol behandelt, wovon vier (33,3%) rezidierten. Bei weiteren 10 Tumoren kam nach der Kürettage noch eine Hochgeschwindigkeitsfräse zum Einsatz, keine der Neoplasien rezidierte (105).

### **Elektrokauterisation**

Die Elektrokauterisation bezeichnet das thermische Veröden, Zerschneiden bzw. Zerstören von Gewebe. Es erfolgt mit Hilfe eines Elektrokauters, dessen metallische Spitze durch elektrischen Strom hochoverhitzt wird und so zum gewünschten Effekt im jeweiligen Gewebe führt. Die Hitze sorgt dafür, dass sämtliche Zellen denaturieren und absterben – ein ähnlicher Effekt wird bei verbliebenen Tumorzellen erwartet.

Im Rahmen der Tumororthopädie erfolgt die Anwendung in der Regel nach der Kürettage und nach dem Ausfräsen des Knochens. Die Wand der entstandenen Höhle wird zur Gänze mit dem Elektrokauter thermisch behandelt. Die Anwendung ist weniger praktikabel, wenn die Tumorköhle sehr groß ist, da der thermische Effekt nur in der unmittelbaren Umgebung der feinen Spitze des Elektrokauters auftritt (106).

Häufig kommt die Elektrokauterisation in Kombination mit anderen Adjuvantien zum Einsatz: Bei Solooki et al. etwa wurden 31 AKZs nach erfolgter Anwendung einer Kürettage und einer Hochgeschwindigkeitsfräse mit Ethanol und Elektrokauterisation adjuvant behandelt, zwei (6,5%) entwickelten ein Rezidiv (107). Mermerkaya et al. veröffentlichten eine Untersuchung zur Behandlung von 21 ACT mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Elektrokauterisation und PMMA, wobei hier in der Nachsorge keine Rezidive erfasst wurden (108).

### **Argon-Plasma-Koagulation**

Die Argon-Plasma-Koagulation wird zur Behandlung von Blutungen und zur Devitalisierung von Gewebe verwendet. Die Funktionsweise basiert auf einem ionisierten Argon-Gasstrahl, der von einer kleinflächigen Elektrode an der Gerätespitze abgegeben wird. Dieser Funke sorgt für eine starke Erhitzung des getroffenen Gewebes und führt zu einer Proteindenaturierung an der betroffenen Stelle (57).

In der Tumorchirurgie kommt das Verfahren gelegentlich im Anschluss an die Kürettage bzw. die Hochgeschwindigkeitsfräse zur Anwendung. Die gesamte Wand der Tumorköhle wird mit der Argon-Plasma-Koagulation behandelt, bis sich ein durchgehender Schorf

gebildet hat. So wurden in der Studie von Cummings et al. 17 AKZs nur mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und Argon-Plasma-Koagulation behandelt, wobei keine Rezidive beobachtet wurden (57).

## **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Wasserstoffperoxid ist eine flüssige Verbindung aus Sauerstoff und Wasserstoff. Es ist ein starkes Oxidationsmittel und wird daher auch zum Bleichen und Desinfizieren verwendet. Anwendungen findet es als Desinfektionsmittel im Mund-Rachenraum (3%-ige Lösung), in der Reinigung von Kontaktlinsen, im kosmetischen Bereich, sowie zur Sterilisation von wiederbefüllbaren PET-Flaschen (109).

Als Adjuvans bei der Behandlung von benignen und intermediären Knochentumoren, sowie tumorähnlichen Läsionen, wird Wasserstoffperoxid auf Grund seiner zytotoxischen Wirkung verwendet. Es greift die Zellmembran an, sorgt für die Inaktivierung von Enzymen und beschädigt die DNA der Zellen (110).

Die Anwendung erfolgt wie bei anderen Adjuvantien auch nach der Kürettage bzw. nach dem Ausfräsen der knöchernen Läsion. Die Lösung stellt dann meistens einen Zwischenschritt dar; die Tumorphöhle wird mit Wasserstoffperoxid behandelt, wobei danach häufig noch die Anwendung eines weiteren Hilfsmittels, wie PMMA oder APK, erfolgt (54, 111-114).

Bei Balke et al. etwa wurden 42 RZTKs mit Kürettage, Fräse, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und PMMA behandelt und fünf Lokalrezidive (11,9%) im Verlauf beobachtet (111).

## **Polymethylmetacrylat**

Polymethylmetacrylat (PMMA) ist ein thermoplastischer, synthetischer Kunststoff, der seit mehr als 90 Jahren eine splitterfreie und leichte Alternative zu Glas darstellt, besser bekannt auch als Plexiglas (115).

Die Anwendungsgebiete von PMMA sind vielfältig und gehen von Gartenbau, über Schmuck, Haushaltsartikel, Hörgeräte und Textilien bis zu Orthopädie, Allgemeinchirurgie und Zahnmedizin. In der Orthopädie wird PMMA-Knochenzement dazu verwendet, große Knochendefekte zu füllen und somit eine schnelle und mechanisch stabile postoperative Belastung zu ermöglichen. In der Endoprothetik wird PMMA zur Verankerung von zementpflichtigen Endoprothesen regelhaft eingesetzt. PMMA wird meist als Zweikomponentensystem verwendet: Die Pulverkomponente enthält Polymere, pulvriges

Benzoylperoxid (BPO), Röntgenkontrastmittel und meist ein Antibiotikum. Die flüssige Komponente besteht aus polymerisierbaren Methylmetacrylatsäure, einem aromatischen Amin und einem Stabilisator, der dafür Sorge trägt, dass keine Polymerisation während der Lagerung stattfindet (115). Beim Zusammenmischen der beiden Phasen kommt es auf Grund des BPO und des aromatischenamins zu den notwendigen Redoxprozessen, wobei Radikale freigesetzt werden. Diese Radikale sind dafür verantwortlich, dass es zur Polymerisation und zur Bildung von Polymerketten kommt. Während der Polymerisation der Methylmetacrylatsäuren kommt es zur Freisetzung von Wärme (115). Diese Wärmebildung ist die Begründung dafür, dass PMMA auch als Adjuvans in der Tumorchirurgie eingesetzt werden kann. Allerdings wurden bei der Aushärtung von PMMA intraoperativ Temperaturen von nur 40-46°C gemessen, während zur Nekrotisierung des umliegenden Gewebes mindestens 50°C benötigt werden, weshalb die genaue Wirkungsweise als thermisches Adjuvans zu hinterfragen ist (115). Bei Becker et al. wurden 102 RTZKs nur mit Kürettage und Fräse behandelt. Es entwickelten sich 22 (21,6%) Rezidive (87). Hingegen wurden bei Gaston et al. 84 RZTKs kürettiert, ausgefräst und mit PMMA-Knochenzement versorgt, wobei nur 12 (14,3%) Lokalrezidive auftraten (88). In der Studie von Lackman et al. wurde die Tumorkavität nach der Kürettage und der Anwendung der Hochgeschwindigkeitsfräse mit Phenol ausgewaschen; von 63 RZTKs rezidierten lediglich vier (6,4%) (92).

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen der Anwendung von Adjuvantien auf die Lokalrezidivrate nach erfolgter Kürettage von tumorähnlichen Läsionen, sowie benignen und intermediären Knochentumoren. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt zur Identifikation passender Veröffentlichungen.

Die Suche erfolgte unter Verwendung der textbasierten Meta-Datenbank PubMed (National Library of Medicine), wobei mit vordefinierten Begriffen alle relevanten Publikationen der letzten 25 Jahre zum Thema Adjuvantien und Kürettage bei benignen bzw. intermediären Knochentumoren herausgefiltert wurden. Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet:

- adjuvant treatment AND curettage AND benign bone tumor/intermediate bone tumor
- adjuvants AND curettage AND benign bone tumor/intermediate bone tumor
- curettage AND adjuvant treatment AND benign bone tumor/intermediate bone tumor

Anhand der obengenannten Suchbegriffe wurden 281 passende Arbeiten gefunden und zur Weiterverarbeitung in einer *Microsoft Excel*-Arbeitsmappe mit Titel, Autor, Erscheinungsjahr und Tumorentität erfasst. Zusätzlich wurden bei der Literatursuche für den allgemeinen Teil der Diplomarbeit noch 63 weitere, eventuell passende Studien, gefunden, die ebenso erfasst wurden. Doppelte Titel wurden aus der Liste gestrichen, woraufhin 173 mögliche Forschungsarbeiten verblieben. Diese wurden dann anhand ihres Titels, Erscheinungsjahres, der behandelten Tumorentität und der Genauigkeit ihrer Daten weiter aussortiert, siehe Abbildung 12.

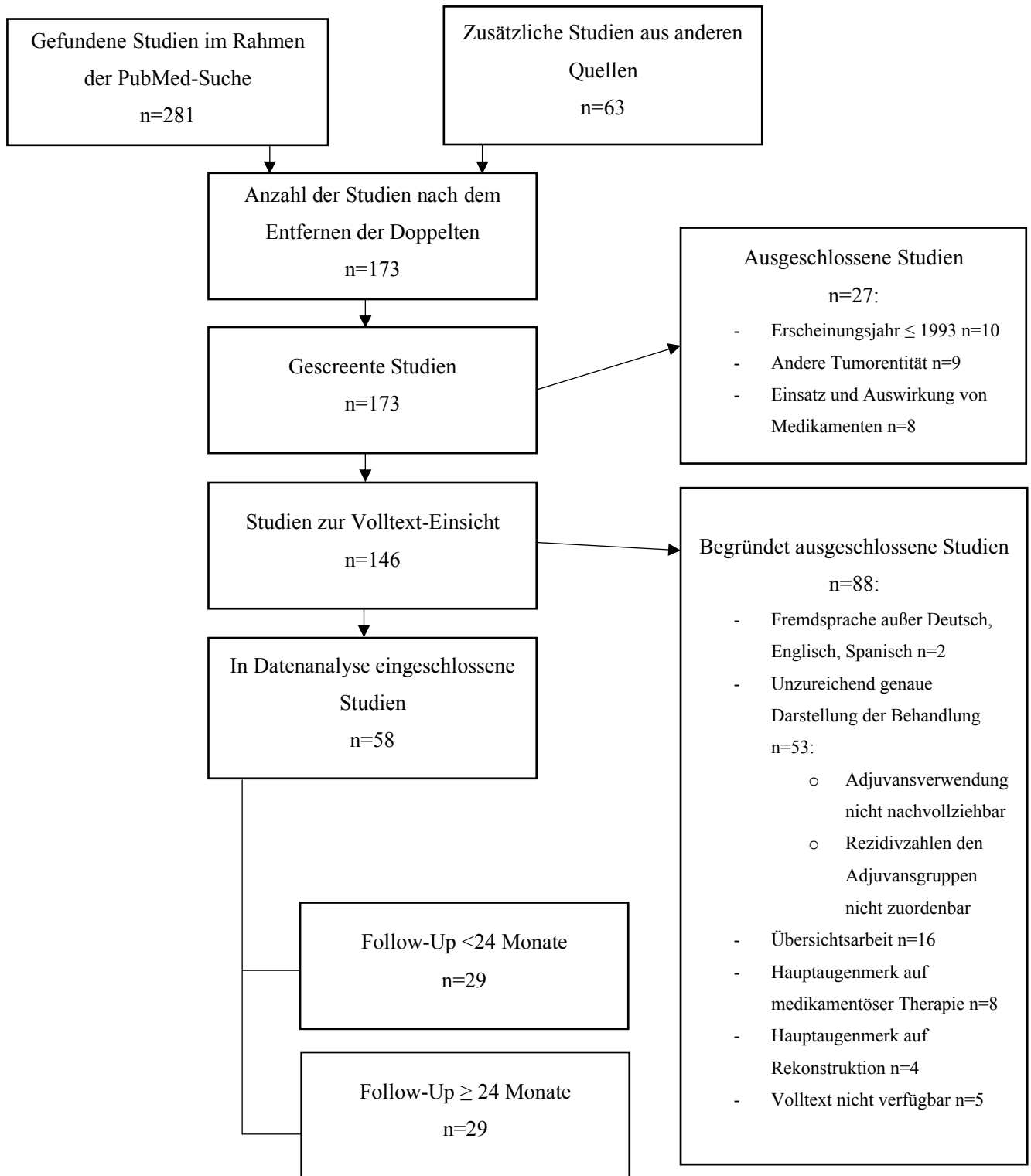


Abbildung 12: Flow-Diagramm zur Literaturrecherche

## Einschluss/Ausschluss Kriterien

Die Ausgangsmenge von 173 wissenschaftlichen Arbeiten wurde anhand der Kriterien, die für diese Literaturrecherche definiert wurden, geprüft:

Veröffentlichungen, deren Erscheinungsjahr 1993 oder früher war, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden all jene Publikationen exkludiert, die eine Tumorentität oder tumorähnliche Läsion behandelten, die nicht in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Im ersten Schritt wurden sämtliche Studien nach dem Titel beurteilt. Hierbei wurden jene ausgeschlossen, die den Einsatz und die Auswirkungen von Medikamenten behandelten. Kam es vor, dass ein Titel nicht aussagekräftig war, so wurde der Abstract gelesen und danach eine Entscheidung getroffen.

So wurden die vormals 173 Forschungsarbeiten auf 146 reduziert, die für diese Arbeit inhaltlich in Frage kamen.

Zur Erfassung aller Daten wurde eine *Microsoft Excel*-Arbeitsmappe mit den folgenden Spalten erstellt. Eine erfolgte Therapie wurde mit „1“ gekennzeichnet, während eine nicht erfolgte Therapie mit „0“ vermerkt wurde:

- Allgemeines:
  - Studie (z.B. Malek et al. 2006 (116))
  - Follow-Up Durchschnitt (z.B. 48 Monate)
  - Follow-Up Min-Max (z.B. 18-78 Monate)
  - Diagnose (z.B. RZTK)
  - Anzahl der behandelten Patienten bzw. Tumore (z.B. 40)
  - Prozentanteil der ausgewählten aus allen Patienten/Tumoren dieser Studie (z.B. 40/40 entspricht 100%)
- Chirurgische Behandlung („1“ oder „0“)
  - Kürettage
  - Fräse
- Adjuvans („1“ oder „0“)
  - Phenol
  - Flüssiger Stickstoff (Kryotherapie)
  - Ethanol
  - Elektrokauterisation
  - Argon-Plasma Koagulation
  - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

- Polymethylmetacrylat (PMMA)
- Flüssiges Natriumnitrat ( $\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_2$ )
- Wässriges Zinkchlorid
- Sonstiges
  - Freies Textfeld für den Vermerk von Knochenfüllungen, Einsatz von Platten oä. oder „0“, wenn keine erweiterten Maßnahmen zu erfassen waren
- Kein lokales Rezidiv
  - Anzahl der Patienten (z.B. 27)
  - Prozentanteil (z.B. 67,5%)
- Lokales Rezidiv
  - Anzahl der Patienten (z.B. 13)
  - Prozentanteil (z.B. 32,5%)

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschungsarbeiten konnten nur unter bestimmten Voraussetzungen verwertet werden: Eine Arbeit wurde lediglich dann in die Datenerfassung aufgenommen, wenn sämtliche Details der operativen Behandlung klar dargestellt wurden. In 53 der 88 ausgeschlossenen Arbeiten waren die Angaben nicht eindeutig bzw. war der Bezug zwischen den Ergebnisgruppen nicht ersichtlich: So wurden beispielsweise bei Errani et al. insgesamt 210 Patienten mit Kürettage behandelt, und danach wurde der Knochendefekt entweder so belassen, oder mit Allograft, mit Zement oder mit Allograft und Zement aufgefüllt (117). Hier wurde allerdings nicht ausgewiesen, wie viele Patientinnen und Patienten nur mit Knochenzement, mit Knochenzement und Allograft oder gar nicht weiter versorgt wurden. Auch blieb in dieser Arbeit unklar, nach welcher Behandlungskonstellation wie viele Rezidive entstanden. Auf Grund der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit auch Knochenzement als Adjuvans gewertet wird, waren sowohl diese Studie, sowie alle gleichartigen nicht verwertbar.

Ein weiteres Ausschlusskriterium bei der Volltextanalyse war die Sprache. Arbeiten die nicht auf Deutsch, Englisch oder Spanisch verfasst wurden, konnten nicht sinngemäß erfasst werden und wurden daher, um Fehler auszuschließen, nicht miteinbezogen.

Insgesamt blieben 58 Arbeiten als Grundlage für diese Literaturarbeit in der *Microsoft Excel*-Arbeitsmappe über.

Zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse wurde nach einer Analyse der ursprünglichen Daten, eine Follow-Up Grenze festgelegt. Das minimale Follow-Up wurde hier mit 24

Monaten bestimmt, somit blieben von ursprünglich 58 nur die Hälfte (n=29) zur Verarbeitung übrig.

## **Statistische Analyse**

Die fertigen Datensätze wurden dann zur weiteren Auswertung nach Art der Behandlung sortiert, womit insgesamt 32 verschiedene Therapieansätze identifiziert wurden, siehe Tabelle 9. Die jeweiligen Gruppen wurden weiter unterteilt nach den verschiedenen Tumorentitäten, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Zur weiteren Auswertung kamen Daten, die einerseits die Häufigkeit der untersuchten Tumore ausdrücken, und die andererseits auch die Anzahl der durchgeführten Therapieformen je Tumorentität angeben. Ebenso inkludiert wurden die erzielten Erfolge oder Misserfolge, definiert anhand der Lokalrezidivrate. Dieselbe Analyse erfolgte mit dem verringerten Datensatz nachdem das Kriterium der Nachsorgezeit (d.h. kürzer oder länger als 24 Monate) miteinbezogen wurde.

Für die 4 größten Gruppen, d.h. RZTK, AKZ, ACT und CB wurden mittels Chi-Quadrat-Tests die Lokalrezidivraten in Abhängigkeit von den verwendeten adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten für Tumorentitäten separat untersucht. Als Kontrollgruppe der einzelnen Therapiekombinationen diente jeweils die Gruppe „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“. In diesen Auswertungen wurden allerdings nur Fälle mit einem Follow-Up von  $\geq 24$  Monaten berücksichtigt.

Sämtliche Auswertungen wurden in *Microsoft Excel für Mac, Version 16.41*, sowie *Stata (StataCorp, College Station, Texas, USA)* durchgeführt.

### **3 Ergebnisse**

Die Resultate der erfolgten Literaturrecherche werden zur besseren Übersicht in zwei Teile gegliedert. Einmal erfolgt eine Beurteilung aufgeteilt nach Tumorarten. Hier liegt der Fokus auf der Häufigkeit der unterschiedlichen Neoplasien, welche für diese Diplomarbeit ausgewählt wurden (siehe Tabelle 1: Übersicht der relevanten Tumorentitäten), sowie deren Lokalrezidivrate.

Weiters werden die unterschiedlichen Therapieformen aufgezeigt, die in den ausgewählten Studien angewandt wurden.

In den Unterpunkten 3.3.1-3.3.10 werden dann die verwendeten Behandlungsarten und deren Erfolge, anhand der Lokalrezidivrate, je Tumorentität aufgelistet. Hierbei wird auch die Spannweite der Nachsorgezeit (Min-Max) in Monaten angegeben. Studien deren Beobachtungszeitraum nach der Therapie mindestens 24 Monate waren, werden hier **graublau** hinterlegt dargestellt.

#### **3.1 Auswertung nach Tumorentität**

In den untersuchten Studien sind die in Tabelle 1 dargestellten Tumorentitäten bzw. tumorähnlichen Läsionen behandelt worden. Hierdurch wurde das Spektrum der verschiedenen Entitäten etwas verkleinert, verglichen mit jenen Entitäten die u.a. in Abbildung 1 aufgelistet sind. Tabelle 7 listet die Anzahl der behandelten Tumore bzw. Patientinnen und Patienten auf.

Die zehn relevanten Tumorarten bzw. tumorähnlichen Läsionen sind:

1. Riesenzelltumor des Knochens (kurz RZTK)
2. Chondroblastom (kurz CB)
3. Aneurysmatische Knochenzyste (kurz AKZ)
4. Atypischer chondrogener Tumor (kurz ACT)
5. Enchondrom (kurz EC)
6. Osteoblastom (kurz OB)
7. Fibröse Dysplasie (kurz FD)
8. Nicht-Ossifizierende Knochenfibrom (kurz NOF)
9. Osteoidosteom (kurz OO)
10. Chondromyxoidfibrom (kurz CMF)

<b><i>Tumorart</i></b>	<b>Anzahl der behandelten Tumore</b>	<b>Anzahl der Lokalrezidive</b>
<i>RZTK</i>	2235	530
<i>CB</i>	219	24
<i>AKZ</i>	262	23
<i>ACT</i>	333	18
<i>EC</i>	235	2
<i>OB</i>	7	0
<i>FD</i>	14	2
<i>NOF</i>	5	1
<i>OO</i>	5	2
<i>CMF</i>	1	0

*Tabelle 7: Gesamtanzahl der Tumore je Tumorentität und deren Lokalrezidiv-Anzahl, ohne Beachtung einer Nachsorgezeit.*

### **3.1.1 Studien inklusive Follow-Up $\geq$ 24 Monate**

Nachdem alle Studien hinsichtlich ihrer Nachsorge-Zeit beurteilt wurden und Studien mit einer Follow-Up-Dauer <24 Monaten ausgeschlossen wurden, halbierte sich die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten. In weiterer Folge reduzierten sich auch die Fallzahlen der einzelnen Tumorentitäten deutlich, wie in Tabelle 8 dargestellt wird.

<b><i>Tumorart</i></b>	<b>Anzahl der behandelten Tumore</b>	<b>Anzahl der Lokalrezidive</b>
<i>RZTK</i>	695	117
<i>CB</i>	201	18
<i>AKZ</i>	165	14
<i>ACT</i>	167	2
<i>EC</i>	57	2
<i>OB</i>	7	0
<i>FD</i>	14	2
<i>NOF</i>	5	1
<i>OO</i>	5	2
<i>CMF</i>	1	0

*Tabelle 8: Anzahl der behandelten Tumore mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten.*

### 3.2 Therapieoptionen

Die unterschiedlichen Kombinationen aus chirurgischer Behandlung (kurz CB) und adjuvanter Behandlung ergaben insgesamt 32 verschiedene möglichen Therapieoptionen, siehe Tabelle 9.

Die chirurgische Behandlung setzte sich zusammen aus:

- Kürettage (kurz K)
- Fräse (kurz F)

Die adjuvante Behandlung erfolgte mit Hilfe der folgenden Stoffe bzw. Vorgänge:

- Phenol (kurz Ph)
- Kryotherapie = flüssiger Stickstoff (kurz Kr)
- Ethanol (kurz E)
- Elektrokauterisation (kurz Ek)
- Argon-Plasma-Koagulation (kurz APK)
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (kurz H)
- Polymethylmetacrylat (kurz PMMA)
- Flüssiges Natriumnitrat (kurz N)
- Wässriges Zinkchlorid (kurz wZ)

Die Therapieoptionen werden im weiteren Text anhand von Formulierungen wie K+F+PMMA usw. erwähnt.

Nr.	CB		Adjuvante Behandlung									Ref.
	K	F	Ph	Kr	E	Ek	APK	H	PMMA	N	wZ	
1	X											(27, 28, 33, 34, 56, 59, 61, 87, 111, 118-125)
2	X	X										(54, 57, 58, 61, 62, 88, 91, 95, 102, 111, 116, 126-131)
3	X		X									(94, 123)
4	X	X	X									(53, 57, 91, 95, 130, 132, 133)
5	X		X						X			(87, 94, 123, 134)
6	X	X	X						X			(92, 93, 95, 112, 113)
7	X			X								(123, 135)
8	X	X		X								(62, 127, 136-139)
9	X			X					X			(135)
10	X	X		X					X			(35, 101, 102, 113)
11	X								X			(56, 87, 111, 118, 119, 123, 134)

Nr.	CB		Adjuvante Behandlung										Ref.
	K	F	Ph	Kr	E	Ek	APK	H	PMMA	N	wZ		
12	X	X							X			(61, 88, 95, 111, 113, 140)	
13	X							X	X			(123)	
14	X	X						X				(54)	
15	X	X						X	X			(54, 111, 113, 114)	
16	X		X		X							(104)	
17	X	X	X		X				X			(140)	
18	X		X		X				X			(102)	
19	X				X							(105)	
20	X	X			X							(105, 125)	
21	X				X				X			(105)	
22	X	X			X				X			(93, 105)	
23	X	X					X					(57)	
24	X	X					X	X				(112)	
25	X	X					X	X	X			(112)	
26	X										X	(141)	
27	X	X			X	X						(107)	
28	X	X			X	X			X			(107)	
29	X	X				X			X			(108)	
30	X	X	X		X	X			X			(142)	
31	X					X						(59)	
32	X			X							X	(143)	

Tabelle 9: vorkommende Therapiekombinationen in den untersuchten Forschungsarbeiten  
CB= Chirurgische Behandlung

### 3.3 Tumorentitäten und Therapiemöglichkeiten

Die nachfolgenden Kapitel gewähren eine genaue Aufschlüsselung der verschiedenen Tumorarten, d.h. welchen Studien wurden die Daten entnommen, welche Therapieansätze wurden angewandt und wie viele Tumore wurden derartig behandelt. Zusätzlich wird die Anzahl der Lokalrezidive und deren Prozentanteil in der jeweiligen Studie angegeben, sowie die Spannweite der Nachsorgezeit. Es wird jeweils die Spannweite zwischen minimaler und maximaler Beobachtungszeit angegeben.

Zeilen mit gelber Hinterlegung, weisen auf die **Therapiekombinationen** hin, die bei den darunter aufgelisteten Studien zum Einsatz kamen und solange gültig sind, bis erneut eine gelbe Zeile eingefügt wurde. Jene Zeilen, die graublau hinterlegt sind, weisen auf wissenschaftlichen Arbeiten hin, deren Follow-Up mindestens 24 Monate betrug.

Den Abschluss der Aufzählung aller Studien unter einer Therapiekombination stellen die Ergebniszeilen dar, so kann ein Überblick geschaffen werden:

Zeilen, die mit „ $\Sigma$  *gesamt*“ beschrieben werden, umfassen alle erwähnten Studien unter dieser Therapieform. Die Prozentangabe ist jeweils der Prozentsatz, den die Anzahl der Lokalrezidive auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Tumore ausmacht.

Jene Zeilen, die graublau hinterlegt sind und den Titel „ $\Sigma$  *Follow-Up 24 Monate*“ tragen, fassen alle Studien zusammen, in denen eine Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten eingehalten wurde. Die Prozentangabe ist jeweils der Prozentsatz, den die Anzahl der Lokalrezidive auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Tumore ausmacht.

Zusätzlich wird bei jenen Studien, in denen eine Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten eingehalten wurde je Behandlungsform in der Summenzeile der p-Wert angegeben, wenn dessen Berechnung gemäß ausreichender Fallzahl möglich war. Dieser beschreibt die Signifikanz der angewandten Therapie jeweils im Vergleich zur Standardtherapie mit Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse anhand der Lokalrezidivraten.

Im Anschluss an die detaillierten Tabellen finden sich, bei den Punkten 3.3.1-3.3.5, Balkendiagramme zur besseren Veranschaulichung der folgenden vier Tumore: Riesenzelltumor des Knochens, Chondroblastom, Aneurysmatische Knochenzyste, atypischer chondrogener Tumor

Bei den weiteren Tumorentitäten wurde auf Grund der geringen Fallzahlen davon abgesehen.

### **3.3.1 Riesenzelltumor des Knochens**

Die Riesenzelltumore stellten in dieser Literatur-Recherche den größten Teil dar, mit 2235 Fällen von 3316 erfassten (67,4%). Ebenso vielfältig waren die dazugehörigen Therapieansätze (22/32). Von den 2235 Patientinnen und Patienten bzw. Tumoren wurden 695 (31,1%) mindestens 24 Monate nachbetreut.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Gao et al. 2014 (118)	34	12 35,3%	6-84
Mohaidat et al. 2019 (121)	5	3 60,0%	11-144
Becker et al. 2008 (87)	103	50 48,5%	16-78
Balke et al. 2008 (111)	46	30 65,2%	8,2-280,8
Tunn et al. 2003 (124)	43	10 23,3%	k.A.
Lausten et al. 1996 (120)	18	10 55,6%	8-406
Horstmann et al. 2018 (34)	12	4 33,3%	32,4-91,2
Kivioja et al. 2008 (119)	47	32 68,1%	2,4-216
$\Sigma$ gesamt	<b>308</b>	<b>151 49,0%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>12</b>	<b>4 33,3%</b>	<b>p=0.367</b>
<b>K+F</b>			
Malek et al. 2006 (116)	40	13 32,5%	18-78
Hirn et al. 2009 (128)	68	10 14,7%	18-240
Balke et al. 2008 (111)	9	2 22,2%	8,2-280,8
Klenke et al. 2011 (95)	22	7 31,8%	36-233
Trieb et al. 2001 (130)	14	3 21,4%	48-516
Gaston et al. 2011 (88)	246	73 29,7%	2-319
Dürr et al. 1999 (91)	7	3 42,9%	6-178
Van Heijden et al. 2014 (102)	24	9 37,5%	24-240
Prosser et al. 2005 (129)	166	27 16,3%	k.A.
Blackley et al. 1999 (126)	59	7 11,9%	28-132
$\Sigma$ gesamt	<b>655</b>	<b>154 23,5%</b>	
<b><u>Referenz-</u></b>			
<b><u>Wert</u></b>			
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>119</b>	<b>26 21,8%</b>	
<b>K+F+Ph</b>			
Farfalli et al. 2018 (53)	15	1 6,7%	24-61
Klenke et al. 2011 (95)	32	11 34,4%	36-233

Trieb et al. 2001 (130)	12	3	25,0%	48-516
Shih et al. 1998 (132)	22	0	0,0%	24-67
Su et al. 2004 (133)	56	7	12,5%	28-138
Dürr et al. 1999 (91)	11	1	9,1%	6-178
$\Sigma$ gesamt	<b>148</b>	<b>23</b>	<b>15,5%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>137</b>	<b>22</b>	<b>16,1%</b>	<b>p=0.236</b>
<b>K+Ph+PMMA</b>				
Becker et al. 2008 (87)	74	20	27,0%	16-78
$\Sigma$ gesamt	<b>74</b>	<b>20</b>	<b>27,0%</b>	
<b>K+F+Ph+PMMA</b>				
Lim et al. 2005 (113)	1	0	0,0%	30-132
Klenke et al. 2011 (95)	40	6	15,0%	36-233
Lin et al. 2010 (93)	26	3	11,5%	36-156
Lackman et al. 2005 (92)	63	4	6,3%	25-259
Benevenia et al. 2017 (112)	1	0	0,0%	12-234
$\Sigma$ gesamt	<b>131</b>	<b>13</b>	<b>9,9%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>130</b>	<b>13</b>	<b>10,0%</b>	<b>p=0.010</b>
<b>K+Kr</b>				
Sheth et al. 1994 (135)	11	3	27,3%	3-?
$\Sigma$ gesamt	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>27,3%</b>	
<b>K+F+Kr</b>				
El-Moatasem et al. 2015 (136)	3	0	0,0%	24-52
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>p=0.361</b>
<b>K+Kr+PMMA</b>				
Sheth et al. 1994 (135)	7	2	28,6%	3-?
$\Sigma$ gesamt	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>28,6%</b>	
<b>K+F+Kr+PMMA</b>				
Dabak et al. 2016 (101)	40	3	7,5%	12-80
Lim et al. 2015 (113)	2	0	0,0%	30-132
Van Heijden et al. 2014 (102)	26	8	30,8%	24-240

$\Sigma$ gesamt	<b>68</b>	<b>11</b>	<b>16,2%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>28</b>	<b>8</b>	<b>28,6%</b>	<b>p=0.448</b>
<b>K+PMMA</b>				
Gao et al. 2014 (118)	31	4	12,9%	6-84
Becker et al. 2008 (87)	102	22	21,6%	17-78
Balke et al. 2008 (111)	52	19	36,5%	8,2-280,8
Wallace et al. 2014 (56)	1	0	0,0%	24-132
Kivioja et al. 2008 (119)	147	24	16,3%	2,4-216
$\Sigma$ gesamt	<b>333</b>	<b>69</b>	<b>20,7%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>p=0.597</b>
<b>K+F+PMMA</b>				
Lim et al. 2005 (113)	9	4	44,4%	30-132
Balke et al. 2008 (111)	39	7	17,9%	8,2-280,8
Klenke et al. 2011 (95)	1	0	0,0%	36-233
Gaston et al. 2011 (88)	84	12	14,3%	2-319
Wada et al. 2002 (140)	12	0	0,0%	24-188
$\Sigma$ gesamt	<b>145</b>	<b>23</b>	<b>28,0%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>18,2%</b>	<b>p=0.699</b>
<b>K+F+H+PMMA</b>				
Lim et al. 2005 (113)	2	0	0,0%	30-132
Balke et al. 2008 (111)	42	5	11,9%	8,2-280,8
Farouk et al. 2018 (54)	3	0	0,0%	26-58
$\Sigma$ gesamt	<b>47</b>	<b>5</b>	<b>10,6%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>p=0.240</b>
<b>K+F+Ph+E+PMMA</b>				
Wada et al. 2002 (140)	3	1	33,3%	24-188
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>33,3%</b>	<b>p=0.636</b>
<b>K+Ph+E+PMMA</b>				

Van Heijden et al. 2014 (102)	82	23	28,0%	24-240
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>82</b>	<b>23</b>	<b>28,0%</b>	
			<b>p=0.314</b>	
<b>K+E</b>				
Jones et al. 2006 (105)	12	4	33,3%	12-?
$\Sigma$ gesamt	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>33,3%</b>	
<b>K+F+E</b>				
Jones et al. 2006 (105)	10	0	0,0%	12-?
$\Sigma$ gesamt	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+E+PMMA</b>				
Jones et al. 2006 (105)	1	0	0,0%	12-?
$\Sigma$ gesamt	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+F+E+PMMA</b>				
Jones et al. 2006 (105)	2	1	50,0%	12-?
Lin et al. 2010 (93)	35	4	11,4%	36-156
$\Sigma$ gesamt	<b>37</b>	<b>5</b>	<b>13,5%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>35</b>	<b>4</b>	<b>11,4%</b>	
			<b>p=0.171</b>	
<b>K+F+APK+H</b>				
Benevenia et al. 2017 (112)	4	1	25,0%	12-234
$\Sigma$ gesamt	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>25,0%</b>	
<b>K+F+APK+H+PMMA</b>				
Benevenia et al. 2017 (112)	38	10	26,3%	12-234
$\Sigma$ gesamt	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>26,3%</b>	
<b>K+wZ</b>				
Zhen et al. 2004	95	12	12,6%	60-372
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>95</b>	<b>12</b>	<b>12,6%</b>	
			<b>p=0.080</b>	
<b>K+F+Ph+Ek+PMMA</b>				
Moon et al. 2013	23	0	0,0%	30-121,2
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>23</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
			<b>p=0.013</b>	

Tabelle 10: Erfasste Daten zum RZTK. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

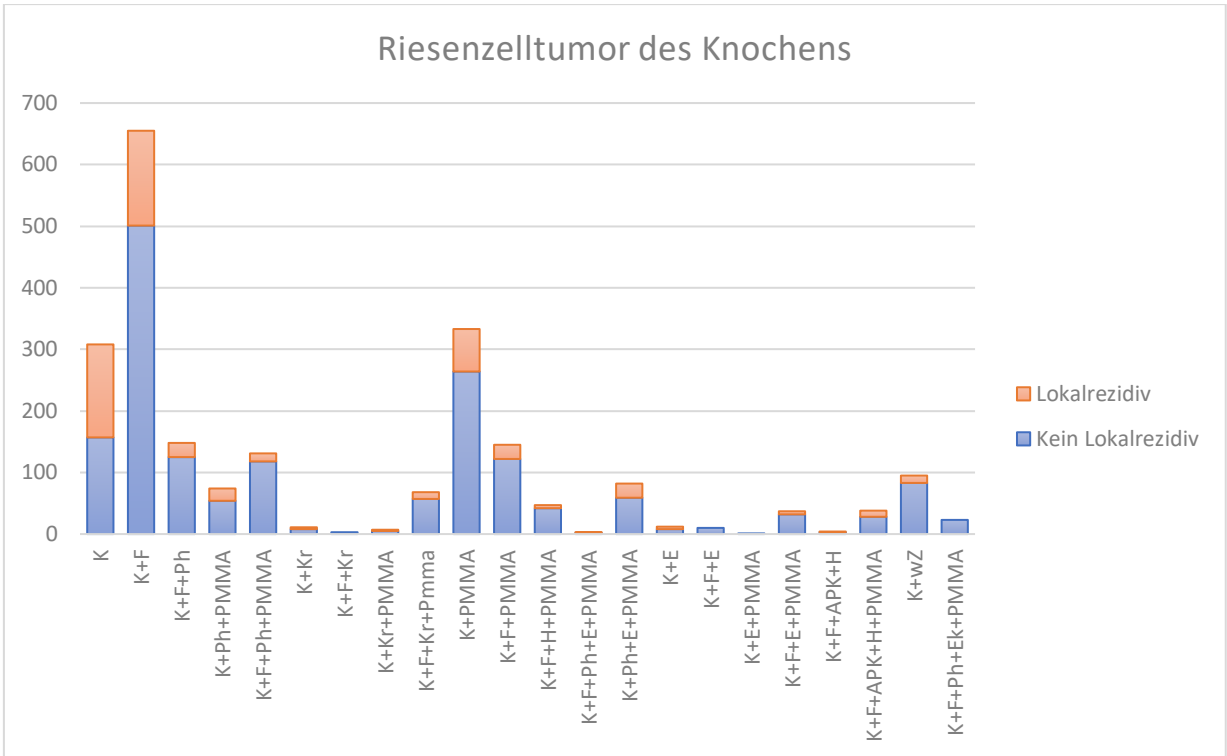


Abbildung 13: Balkendiagramm der Ergebnisse des RZTKs ohne Beachtung der Nachsorgezeit.

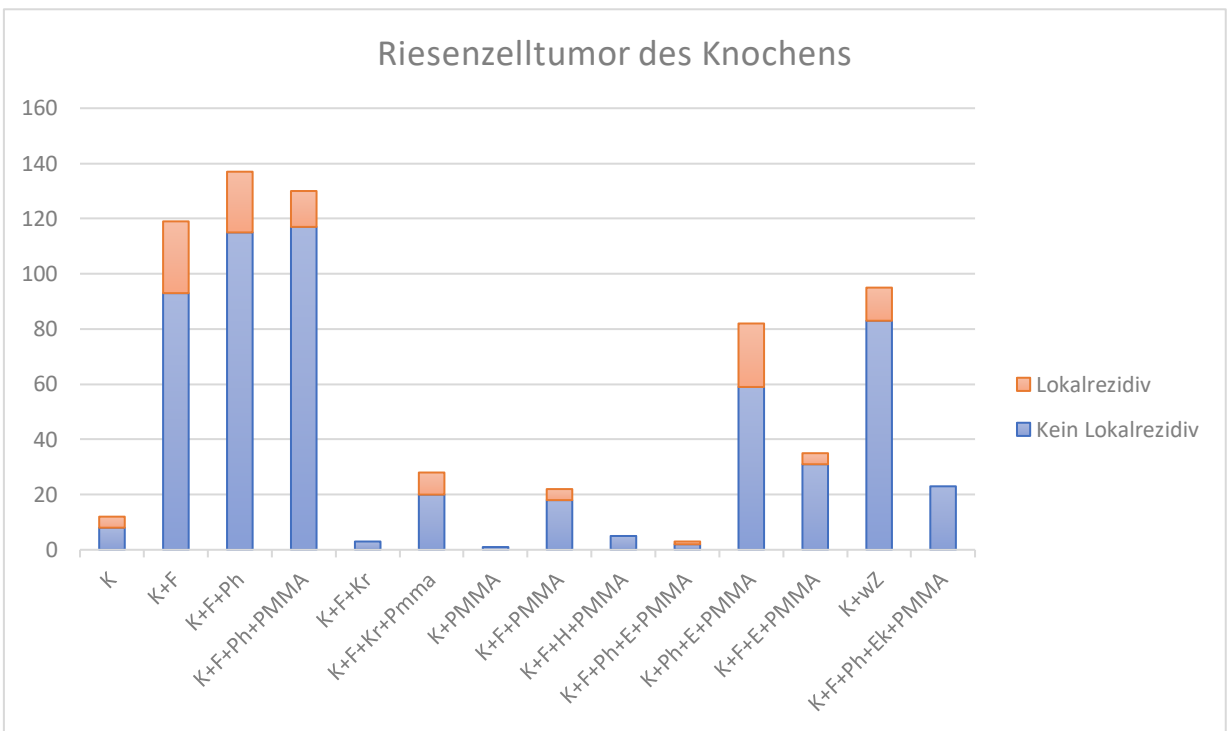


Abbildung 14: Balkendiagramm der Ergebnisse des RZTKs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten.

### 3.3.2 Chondroblastom

Das Chondroblastom stellte den am fünfthäufigsten untersuchten Tumor dar. Insgesamt wurden 219 (6,6%) Tumore erfasst, die mit 11 verschiedenen Behandlungskonzepten therapiert wurden. Von den 219 Patientinnen und Patienten bzw. Tumoren wurden 201 (91,8%) mindestens 24 Monate nachbetreut.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Ebeid et al. 2018 (61)	25	3 12,0%	36-204
Özer et al. 2018 (59)	4	4 100,0%	12-132
Masui et al. 2002 (125)	9	1 11,1%	12-108
Wallace et al. 2014 (56)	3	0 0,0%	24-132
Horstmann et al. 2018 (34)	6	1 16,7%	32,4-91,2
$\Sigma$ gesamt	<b>47</b>	<b>9</b> <b>19,1%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>34</b>	<b>4</b> <b>11,8%</b> <b>p=0.541</b>	
<b>K+F</b>			
Ebeid et al. 2018 (61)	38	0 0,0%	36-204
Van der Geest et al. 2007 (62)	6	1 16,7%	24-264
Suneja et al. 2005 (58)	53	7 13,2%	24-324
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>97</b>	<b>8</b> <b>8,2%</b> <b><u>Referenz-</u></b> <b><u>Wert</u></b>	
<b>K+F+Ph</b>			
Farfalli et al. 2018 (53)	8	0 0,0%	24-61
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>8</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b> <b>p=0.398</b>	
<b>K+Ph+PMMA</b>			
Angelini et al. 2017 (134)	2	2 100,0%	36-360
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>2</b>	<b>2</b> <b>100%</b> <b><u>p&lt;0,001**</u></b>	

<b>K+F+Kr</b>				
Mashhour et al. 2014 (137)	14	1	7,1%	24-60
Van der Geest et al. 2007 (62)	10	1	10,0%	24-264
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>8,3%</b>	
			<b>p=0.989</b>	
<b>K+PMMA</b>				
Angelini et al. 2017 (134)	1	1	100,0%	36-360
Wallace et al. 2014 (56)	5	1	20,0%	24-132
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>33,3%</b>	
			<b>p=0.044</b>	
<b>K+F+PMMA</b>				
Ebeid et al. 2018 (61)	28	0	0,0%	36-204
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
			<b>p=0.116</b>	
<b>K+F+H</b>				
Farouk et al. 2018 (54)	2	0	0,0%	26-58
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
			<b>p=0.672</b>	
<b>K+F+E</b>				
Masui et al. 2002 (125)	1	0	0,0%	12-108
$\Sigma$ gesamt	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+Ek</b>				
Özer et al. 2018 (59)	1	1	100,0%	12-132
$\Sigma$ gesamt	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>100,0%</b>	
<b>K+Kr+N</b>				
Schreuder et al. 1998 (143)	3	0	0,0%	15-40
$\Sigma$ gesamt	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	

Tabelle 11: Erfasste Daten zum CB. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten. \*\*Zu kleine Fallzahl (n=2), daher Ergebnis nicht interpretierbar.

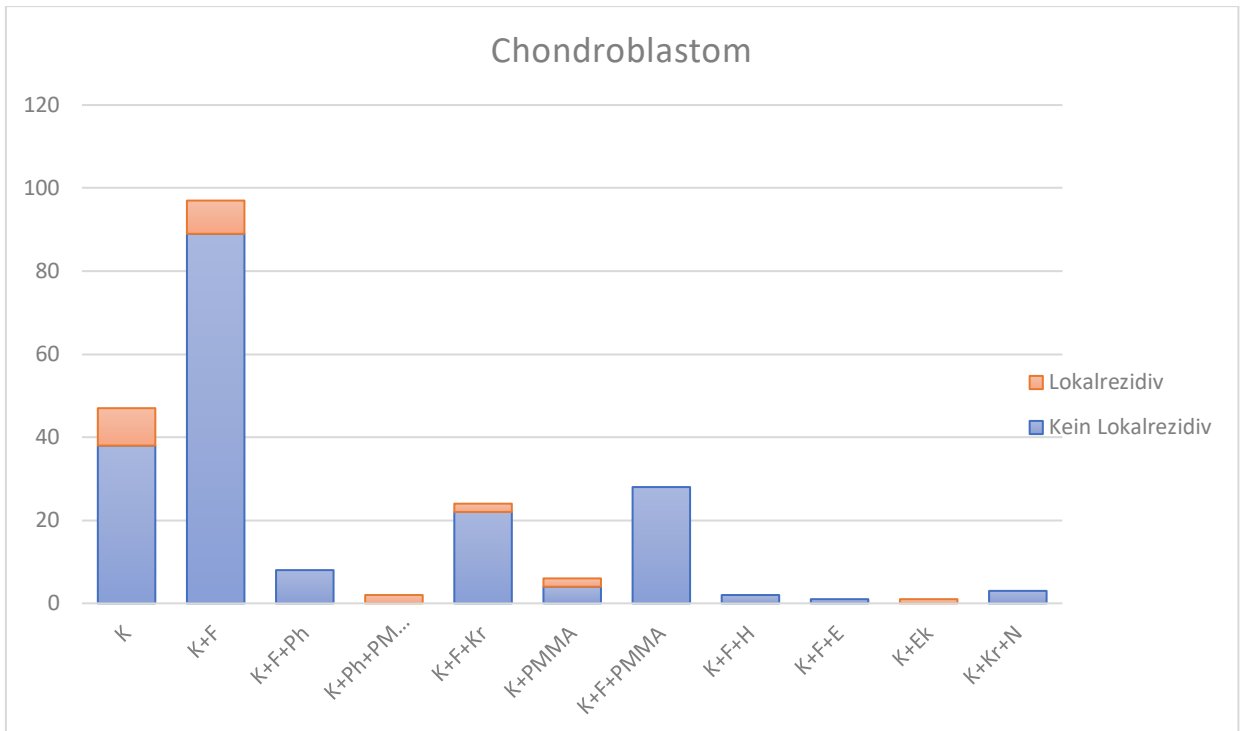


Abbildung 15: Balkendiagramm der Ergebnisse des CBs ohne Beachtung der Nachsorgezeit.

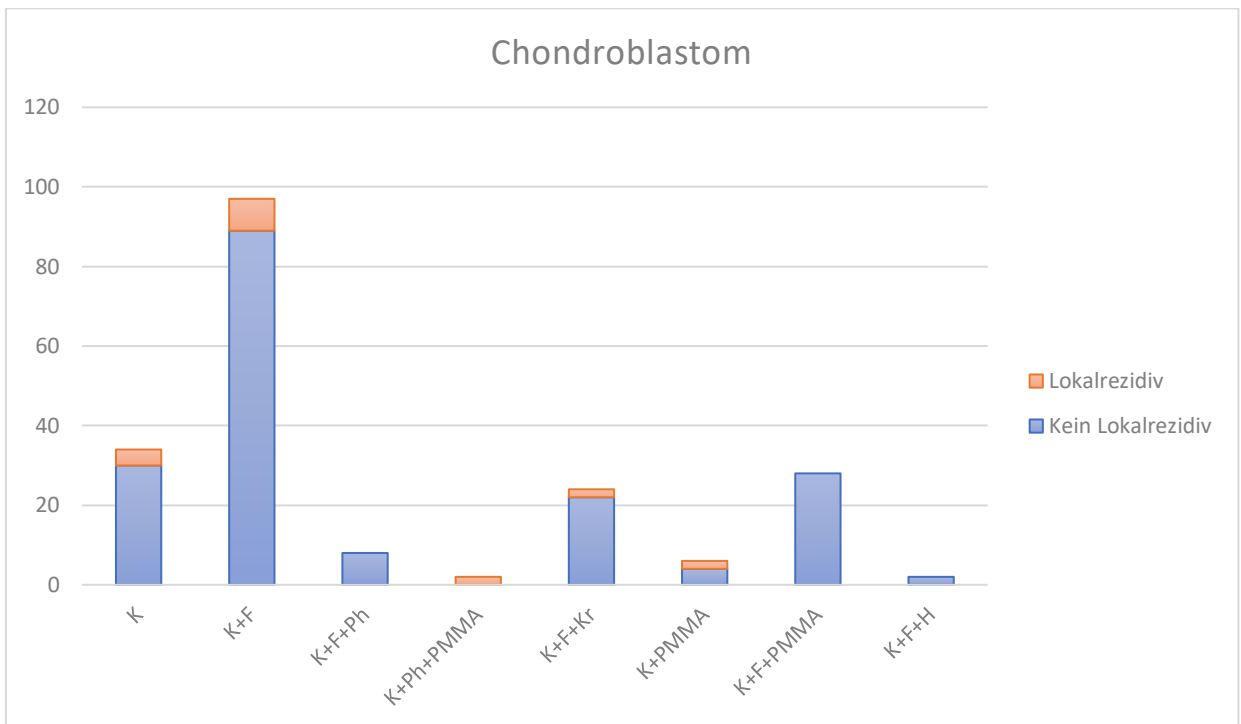


Abbildung 16: Balkendiagramm der Ergebnisse des CBs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monate.

### 3.3.3 Aneurysmatische Knochenzyste

Die Aneurysmatische Knochenzyste stellt mit 262 (7,9%) erfassten Läsionen den dritthäufigsten untersuchten Tumor dar. Insgesamt wurden AKZs mit 10 unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten behandelt. Von den 262 Patientinnen und Patienten bzw. Knochenzysten wurden 165 (63,0%) mindestens 24 Monate nachbetreut.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Sasaki et al. 2017 (122)	9	2 22,2%	k.A.
Wallace et al. 2014 (56)	5	1 20,0%	24-132
Horstmann et al. 2018 (34)	15	0 0,0%	32,4-91,2
$\Sigma$ gesamt	<b>29</b>	<b>3</b> <b>10,3%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>20</b>	<b>1</b> <b>5,0%</b> <b>p=0.930</b>	
<b>K+F</b>			
Farouk et al. 2018 (54)	5	1 20,0%	26-58
Wang et al. 2014 (131)	31	1 3,2%	24-216
Cummings et al. 2018 (57)	5	1 20,0%	19-88
$\Sigma$ gesamt	<b>41</b>	<b>3</b> <b>7,3%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>36</b>	<b>2</b> <b>5,6%</b> <b><u>Referenz-</u></b> <b><u>Wert</u></b>	
<b>K+F+Ph</b>			
Farfalli et al. 2018 (53)	3	1 33,3%	24-61
Cummings et al. 2018 (57)	7	3 42,9%	19-88
$\Sigma$ gesamt	<b>10</b>	<b>4</b> <b>4,0%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>3</b>	<b>1</b> <b>33,3%</b> <b>p=0.083</b>	
<b>K+Kr</b>			
Schreuder et al. 1997 (55)	27	1 3,7%	19-154
$\Sigma$ gesamt	<b>27</b>	<b>1</b> <b>3,7%</b>	

<b>K+F+Kr</b>				
El-Moatasem et al. 2015 (136)	2	0	0,0%	24-52
Rahman et al. 2018 (139)	16	5	31,3%	24-80
Peeters et al. 2009 (138)	80	4	5,0%	24-122
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>98</b>	<b>9</b>	<b>9,2%</b>	
			<b>p=0.498</b>	
<b>K+PMMA</b>				
Wallace et al. 2014 (56)	6	1	16,7%	24-132
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>16,7%</b>	
			<b>p=0.328</b>	
<b>K+F+H+PMMA</b>				
Farouk et al. 2018 (54)	2	0	0,0%	26-58
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
			<b>p=0.732</b>	
<b>K+F+APK</b>				
Cummings et al. 2018 (57)	17	0	0,0%	19-88
$\Sigma$ gesamt	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+F+E+Ek</b>				
Solooki et al. 2017 (107)	31	2	6,5%	12-120
$\Sigma$ gesamt	<b>31</b>	<b>2</b>	<b>6,5%</b>	
<b>K+F+E+Ek+PMMA</b>				
Solooki et al. 2017 (107)	1	0	0,0%	12-120
$\Sigma$ gesamt	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	

Tabelle 12: Erfasste Daten zur AKZ. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

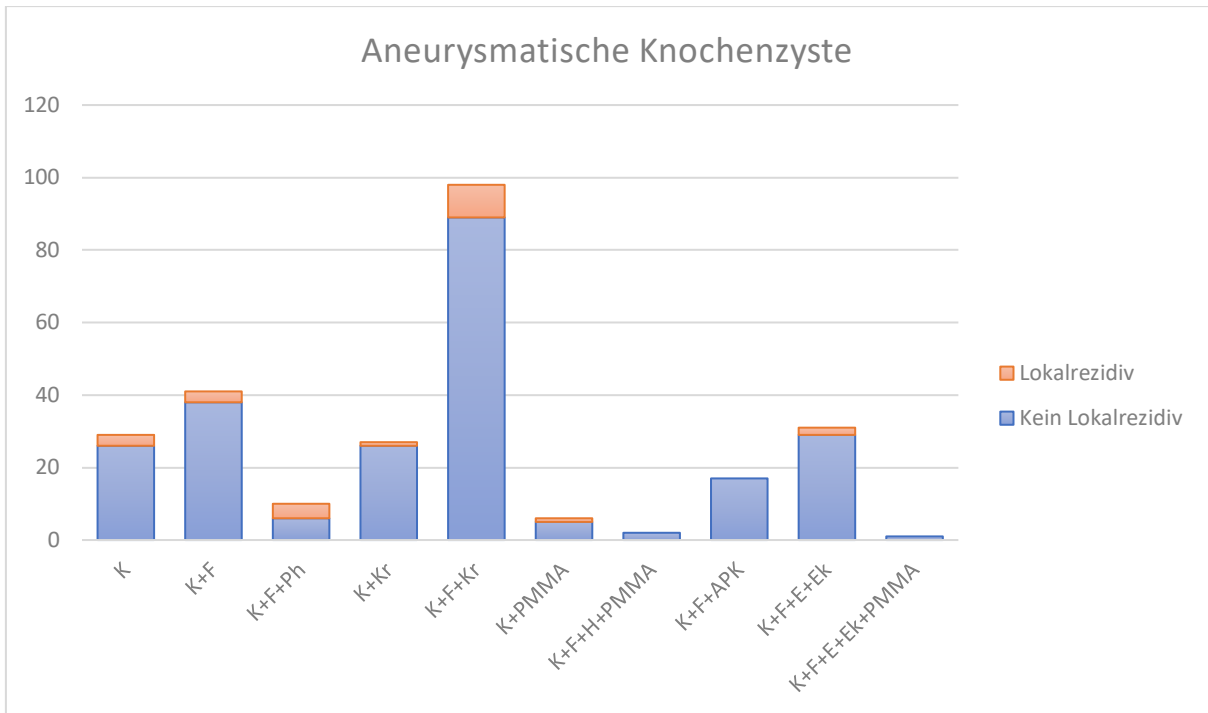


Abbildung 17: Balkendiagramm der Ergebnisse der AKZ ohne Beachtung der Nachsorgezeit.

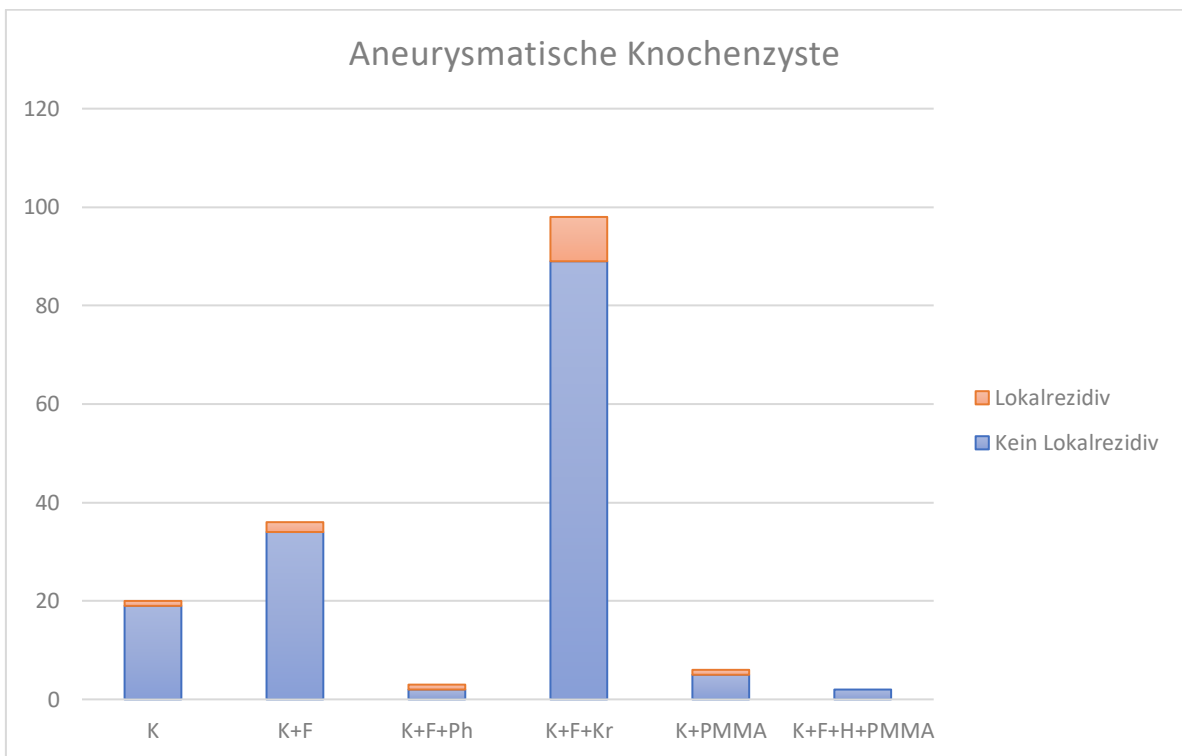


Abbildung 18: Balkendiagramm der Ergebnisse der AKZ mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten.

### 3.3.4 Atypischer chondrogener Tumor

Der atypische chondrogene Tumor wurde als intermediärer Knochentumor auch in die Literaturrecherche eingeschlossen. Der ACT war der zweithäufigste Tumor. Es wurden 333 (10,0%) Läsionen eingeschlossen, die mit 14 unterschiedlichen Therapien versorgt wurden. Von den 333 Patientinnen und Patienten bzw. Tumoren wurden 167 (50,2%) mindestens 24 Monate nachbetreut.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Shemesh et al. 2019 (123)	3	1 33,3%	120-228
Brown et al 2014 (33)	49	3 6,1%	14,4-147,6
Horstmann et al. 2018 (34)	4	0 0,0%	32,4-91,2
$\Sigma$ gesamt	<b>56</b>	<b>4</b> <b>7,1%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>7</b>	<b>1</b> <b>14,3%</b> <b>p=0.377</b>	
<b>K+F</b>			
Chen et al. 2016 (127)	5	0 0,0%	48-193
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>5</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b> <b><u>Referenz-</u></b> <b><u>Wert</u></b>	
<b>K+Ph</b>			
Shemesh et al. 2019 (123)	2	0 0,0%	7-159
Dierselhuis et al. 2016 (94)	20	0 0,0%	24,3-97,5
$\Sigma$ gesamt	<b>22</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>20</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	
<b>K+F+Ph</b>			
Farfalli et al. 2018 (53)	14	0 0,0%	24-61
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>14</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	
<b>K+Ph+PMMA</b>			
Shemesh et al. 2019 (123)	1	0 0,0%	120-228
Dierselhuis et al. 2016 (94)	92	0 0,0%	24,3-97,5

$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>93</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+Kr</b>				
Shemesh et al. 2019 (123)	1	0	0,0%	120-228
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+F+Kr</b>				
Chen et al. 2016 (127)	2	1	50,0%	48-193
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>50,0%</b>	
			<b>p=0.088</b>	
<b>K+Kr+N</b>				
Schreuder et al. 1998 (143)	9	0	0,0%	15-40
$\Sigma$ gesamt	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+F+Kr+PMMA</b>				
Mohler et al. 2010 (35)	17	2	11,8%	18-134
$\Sigma$ gesamt	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>11,8%</b>	
<b>K+PMMA</b>				
Shemesh et al. 2019 (123)	1	0	0,0%	120-228
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+H+PMMA</b>				
Shemesh et al. 2019 (123)	1	0	0,0%	120-228
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+F+H+PMMA</b>				
Omlor et al. 2018 (114)	6	0	0,0%	7-159
$\Sigma$ gesamt	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>K+Ph+E</b>				
Verdegaal et al. 2012 (104)	85	11	12,9%	2,4-169,2
$\Sigma$ gesamt	<b>85</b>	<b>11</b>	<b>12,9%</b>	
<b>K+F+Ek+PMMA</b>				
Mermerkaya et al. 2014 (108)	21	0	0,0%	26-85
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>21</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	

Tabelle 13: Erfasste Daten zum ACT. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

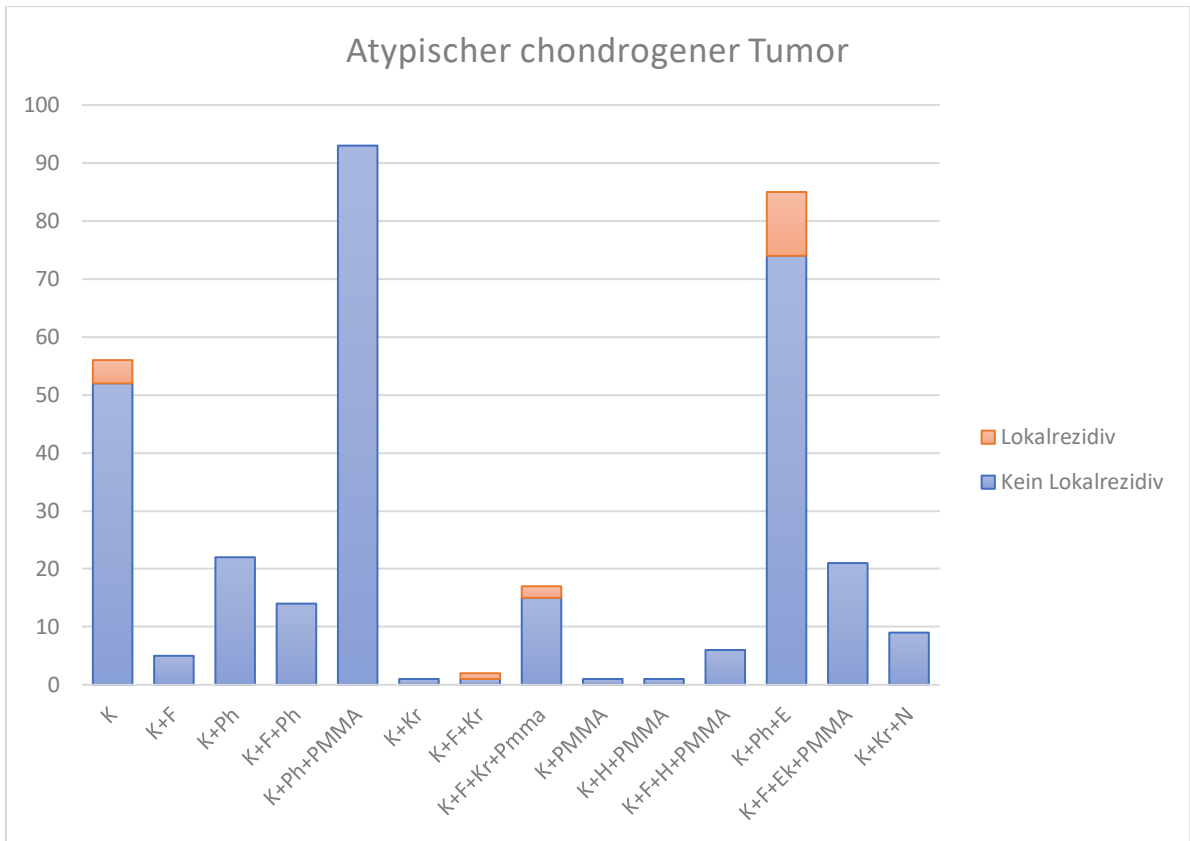


Abbildung 19: Balkendiagramm der Ergebnisse des ACTs ohne Beachtung der Nachsorgezeit.

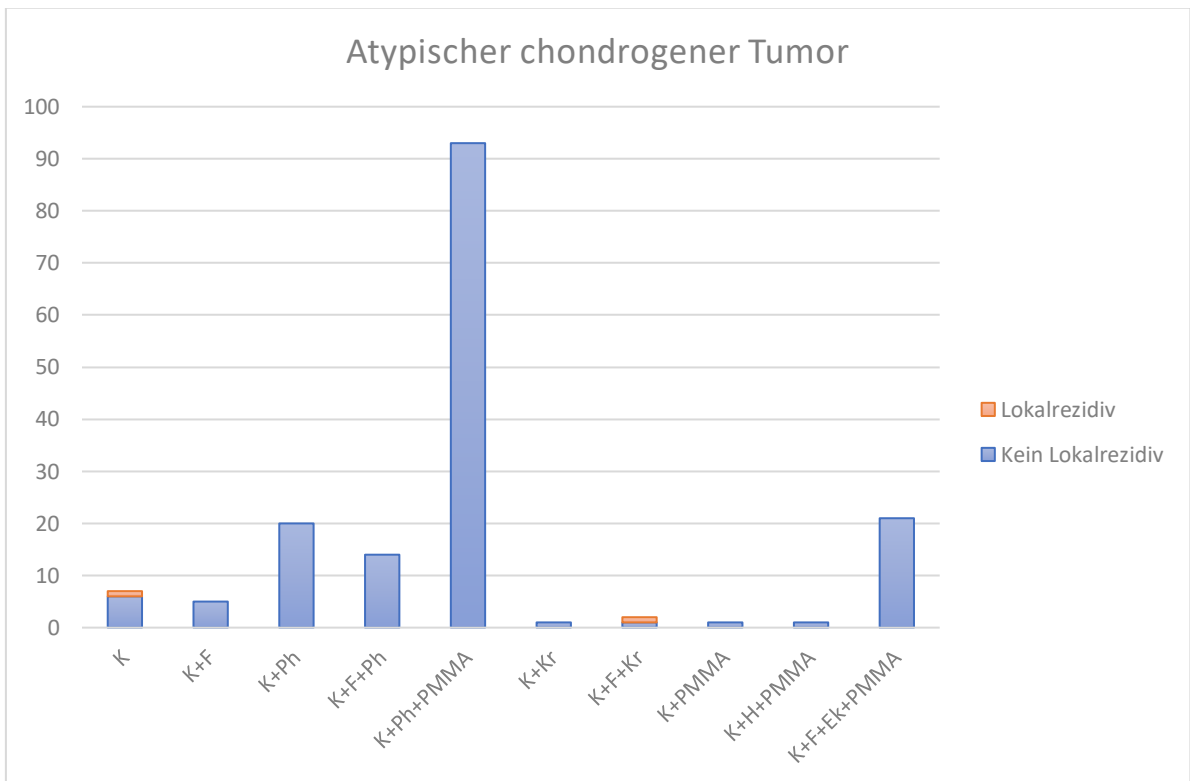


Abbildung 20: Balkendiagramm der Ergebnisse des ACTs mit einer Nachsorgezeit von mindestens 24 Monaten.

### 3.3.5 Enchondrom

Das Enchondrom machte mit 235 erfassten Läsionen den vierthäufigsten Tumor aus.

Interessanterweise kamen hier allerdings insgesamt nur vier verschiedene

Therapiekonzepte zur Anwendung. Von den 235 Patientinnen und Patienten bzw. Tumoren wurden 57 (24,3%) mindestens 24 Monate nachbetreut.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Brown et al. 2014 (33)	2	0 0,0%	14,4-147,6
Zhou et al. 2017 (27)	92	0 0,0%	≥ 6
Horstmann et al. 2018 (34)	57	2 3,5%	32,4-91,2
Morii et al. 2010 (28)	38	0 0,0%	12-60
Σ gesamt	<b>189</b>	<b>2</b> <b>1,6%</b>	
Σ Follow-Up 24 Monate	<b>57</b>	<b>2</b> <b>3,5%</b>	
<b>K+F+Kr+PMMA</b>			
Mohler et al. 2010 (35)	16	0 0,0%	18-134
Σ gesamt	<b>16</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	
<b>K+F+H+PMMA</b>			
Omlor et al. 2018 (114)	16	0 0,0%	7-159
Σ gesamt	<b>16</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	
<b>K+Kr+N</b>			
Schreuder et al. 1998 (143)	14	0 0,0%	15-40
Σ gesamt	<b>14</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	

Tabelle 14: Erfasste Daten zum EC. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

### 3.3.6 Osteoblastom

Das Osteoblastom machte mit 7 (0,2%) Fällen nur einen sehr geringen Anteil aller erfassten Läsionen aus. Diese wurden auf vier verschiedene Arten behandelt. Bei allen 7 erfassten Patientinnen und Patienten bzw. Tumore betrug die Nachsorgezeit mindestens 24 Monate.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Horstmann et al. 2018 (34)	2	0 0,0%	32,4-91,2
∑ Follow-Up 24 Monate	2	0 0,0%	
<b>K+F+Ph</b>			
Farfalli et al. 2018 (53)	3	0 0,0%	24-61
∑ Follow-Up 24 Monate	3	0 0,0%	
<b>K+F+Kr</b>			
El-Moatasem et al. 2015 (136)	1	0 0,0%	24-52
∑ Follow-Up 24 Monate	1	0 0,0%	
<b>K+PMMA</b>			
Wallace et al. 2014 (56)	1	0 0,0%	24-132
∑ Follow-Up 24 Monate	5	1 20,0%	

Tabelle 15: Erfasste Daten zum OB. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

### 3.3.7 Fibröse Dysplasie

Die Fibröse Dysplasie, eine tumorähnliche Läsion, wurde 14 (0,4%) Mal innerhalb einer einzigen Studie erfasst, jedes Mal mit derselben Behandlung. Bei allen 14 erfassten Patientinnen und Patienten bzw. Tumore betrug die Nachsorgezeit mindestens 24 Monate.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Horstmann et al. 2018 (34)	14	2 14,3%	32,4-91,2
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>5</b>	<b>1</b> <b>20,0%</b>	

Tabelle 16: Erfasste Daten zur FD. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

### 3.3.8 Nicht ossifizierendes Knochenfibrom

Das Nicht ossifizierende Knochenfibrom machte mit fünf (0,2%) erfassten Fällen ebenfalls nur einen geringen Teil aus. Diese wurden alle mit Kürettage behandelt, und dies wiederum innerhalb einer einzigen Studie. Bei allen fünf erfassten Patientinnen und Patienten bzw. Tumore betrug die Nachsorgezeit mindestens 24 Monate.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Horstmann et al. 2018 (34)	5	1 20,0%	32,4-91,2
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>5</b>	<b>1</b> <b>20,0%</b>	

Tabelle 17: Erfasste Daten zum NOF. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

### 3.3.9 Osteoidosteom

Das Osteoidosteom wurde ähnlich selten wie das NOF erfasst. Alle fünf (0,2%) erfassten Fälle wurden nur mit Kürettage therapiert. Bei allen fünf erfassten Patientinnen und Patienten bzw. Tumore betrug die Nachsorgezeit mindestens 24 Monate.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Horstmann et al. 2018 (34)	5	2 40,0%	32,4-91,2
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>5</b>	<b>2</b> <b>40,0%</b>	

Tabelle 18: Erfasste Daten zum OO. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

### 3.3.10 Chondromyxoidfibrom

Das Chondromyxoidfibrom bildete mit einem einzigen erfassten Fall den seltensten Tumor, der in dieser Literaturrecherche erfasst wurde. Das CMF wurde mit Kürettage behandelt.

Studie	Anzahl der behandelten Pat./Tumore	Aufgetretene Lokalrezidive Anzahl & Prozentanteil	Follow-Up (Monate)*
<b>K</b>			
Horstmann et al. 2018 (34)	1	0 0,0%	32,4-91,2
$\Sigma$ Follow-Up 24 Monate	<b>1</b>	<b>0</b> <b>0,0%</b>	

Tabelle 19: Erfasste Daten zum CMF. \*Das Follow-Up ist Min-Max in Monaten.

## 4 Diskussion

Ein idealer Behandlungsansatz für benigne und intermediäre Knochentumore bzw. tumorähnliche Läsionen ist bis heute unbekannt bzw. liegt dazu keine einheitliche Strategie vor. In den folgenden Punkten werden die Ergebnisse der Literatursuche und der Datenerfassung, separiert nach Tumorentität, diskutiert. Einerseits erfolgt dies in Anbetracht der Effektivität der verwendeten Adjuvantien, gemessen anhand der aufgetretenen Lokalrezidive und andererseits auch angesichts der ursprünglichen Patientinnen- und Patienten- bzw. Tumoranzahl, die mit dieser Behandlung therapiert wurden.

### 4.1 Riesenzelltumor des Knochens

Der Riesenzelltumor des Knochens machte mit 2235 (67,4%) den größten Teil der im Rahmen dieser Literaturrecherche erfassten Tumore aus. Ebenso wurden hier die meisten Therapieformen, 22 der 32 erfassten, angewandt. In Abbildung 13 zeichneten sich drei sehr große Gruppen ab:

Eine umfasste 655 (29,3%) mit Kürettage und Fräse behandelte Läsionen, hier wurden 154 (23,5%) Lokalrezidive erfasst (88, 91, 95, 102, 111, 116, 128, 130, 144, 145).

Die zweitgrößte beinhaltete 333 (14,9%) mit Kürettage und PMMA therapierte Läsionen, wobei 69 (20,7%) Rezidive beschrieben wurden (56, 87, 111, 118, 119).

Die drittgrößte Gruppe beinhaltete 308 (13,8%) Fälle, die allesamt nur mit Kürettage behandelt worden waren, es gab 151 (49%) Lokalrezidive (34, 87, 111, 118, 119, 121, 124).

Betrachtet man jene 695 der ursprünglichen 2235 Fälle mit einer Follow-Up Dauer von mindestens 24 Monate, siehe Abbildung 14, stechen neben der Standardgruppe vier weitere Gruppen heraus. Diese wurden mit der Standardtherapie „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ zur Beschreibung der Signifikanz der Ergebnisse verglichen.

In der Vergleichsgruppe wurden 119 (5,3%) Läsionen mit Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse therapiert, es traten 26 (21,8%) Lokalrezidive auf (95, 102, 130, 144). In einer der vier größeren Gruppen wurden 137 (6,1%) Tumore mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und Phenol behandelt, von denen 22 (16,1%) rezidierten (verglichen zu 21,8% nach Kürettage;  $p=0.236$ ) (53, 95, 130, 132, 133). Weitere 130

(5,8%) RZTKs wurden mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Phenol und PMMA behandelt. In dieser Gruppe traten mit 13 (10%) Lokalrezidiven signifikant weniger auf als nach Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse ( $p=0.010$ ) (92, 93, 95, 113).

In der nächsten Gruppe wurde Kürettage und wässriges Zinkchlorid angewandt, es wurden 95 (4,3%) Tumore behandelt, mit einer Lokalrezidivrate von 12,6% (12) (verglichen mit 21,8% nach alleiniger Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse;  $p=0.080$ ) (141).

In einer kleineren Therapiegruppe wurden 82 (3,7%) RZTKs mit Kürettage, Phenol, Ethanol und PMMA behandelt, es traten 23 (28%) Lokalrezidive auf. Hier ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe ( $p=0.314$ ) (102).

Ebenso trat bei einer kleineren Gruppe mit 23 (1,0%) RZTKs, die mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Phenol, Elektrokauter und PMMA behandelt wurden, ein Lokalrezidiv signifikant seltener auf im Vergleich zu alleiniger Kürettage und Fräse (0% vs. 21,8%;  $p=0.013$ ) (142).

## **4.2 Chondroblastom**

Die 219 erfassten Chondroblastome wurden mit 11 verschiedenen Therapiekombinationen behandelt. In Abbildung 15 zeigen sich drei größere Gruppen, ohne Beachtung der Follow-Up Zeit:

Die größte Gruppe umfasste 97 (44,3%) Läsionen und wurde mit Kürettage und Fräse behandelt, es traten 8 (8,2%) Lokalrezidive auf (58, 61, 62). Eine zweite große Gruppe, bestehend aus 47 (21,5%) (34, 56, 59, 61, 125) CBs, wurde nur mit Kürettage behandelt und eine Lokalrezidivrate von 19,1% ( $n=9$ ) wurde erfasst (34, 56, 61). In der dritten Therapiegruppe, bestehend aus 28 (12,8%) Fällen, wurde mit Kürettage, Fräse und PMMA behandelt, es traten keine (0%) Rezidive auf (61).

In Abbildung 16 sind nur jene 201, der ursprünglichen 219, Läsionen angeführt, die mindestens 24 Monate Nachsorgezeit vorwiesen, diese wurden mit der Standardtherapie „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ verglichen:

Die Standardgruppe war die größte, es wurden 97 (44,3%) Tumore mit Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse behandelt, mit einer Lokalrezidivrate von 8,2% ( $n=8$ ) (58, 61, 62). In der Gruppe mit 28 (12,8%) CBs wurden 0 (0%) Lokalrezidive beschrieben, wobei hier eine Therapiekombination aus Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und PMMA angewandt worden war. Es lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der

Lokalrezidivrate zur alleinigen Kürettage vor ( $p=0.116$ ) (61). Andererseits war die Behandlung mit Kürettage und PMMA mit einer Lokalrezidivrate von 33,3% der „Standardtherapie“ unterlegen ( $p=0.044$ ).

### **4.3 Aneurysmatische Knochenzyste**

Zur Aneurysmatischen Knochenzyste wurden 12 verschiedene Studien erfasst, in denen auf 10 verschiedene Arten 262 Patientinnen und Patienten bzw. Tumore behandelt wurden. In Abbildung 17 sind die unterschiedlichen Gruppen in Form eines Balkendiagramms dargestellt:

Die größte Gruppe, bestehend aus 98 Fällen (37,4%), wurde mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und Kryotherapie, d.h. flüssigem Stickstoff behandelt es wurden 9 (9,2%) Lokalrezidive erfasst (136, 138, 139). In den nächstkleineren Gruppen wurden jeweils 41 (15,6%) (54, 57, 131), 31 (11,8%) (107) und 29 (11,1%) (34, 56, 122) Läsionen erfasst. Die Therapie erfolgte mit Kürettage und Fräse (54, 57, 131), mit Kürettage, Fräse, Ethanol und Elektrokauterisation (107), oder nur mit Kürettage (34, 56, 122). Das beste Ergebnis erzielte die Gruppe an zweiter Stelle, mit 31 Fällen, mit 2 (6,5%) erwähnten Lokalrezidiven.

Betrachtet man nur jene Tumore, deren Nachsorgezeit mindestens 24 Monate betrug, siehe Abbildung 18, sinkt die Fallzahl von vormals 262 auf 165 Läsionen. Die Effektivität der unterschiedlichen Therapievarianten wurde mit der Standardgruppe „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen.

In der Referenzgruppe wurden 36 AKZs mit Kürettage und Hochgeschwindigkeitsfräse behandelt. Es traten 2 (5,6%) Lokalrezidive auf (54, 131). In der größten Kohorte wurden 98 Fälle mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse und Kryotherapie behandelt. Die Lokalrezidivrate betrug 9,2% ( $n=9$ ) (136, 138, 139). Hier lag kein signifikantes Ergebnis vor, verglichen mit der Standardgruppe „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ ( $p=0.498$ ).

### **4.4 Atypischer chondrogener Tumor**

Der Atypische chondrogene Tumor kam mit 333 erfassten Fällen als zweithäufigster Tumor in diesem Datensatz vor. Insgesamt wurden 14/32 verschiedene Therapieansätze bei diesem intermediären Tumor beschrieben.

In Anbetracht von Abbildung 19 kristallisierten sich drei Therapievariationen heraus: Die Läsionen wurden wie folgt behandelt: 56 (16,8%) Tumore wurden mit alleiniger Kürettage behandelt, es wurde von 4 (7,1%) Lokalrezidiven berichtet (33, 34, 123). Weitere 85 (25,5%) wurden mit Kürettage, Phenol und Ethanol therapiert, es resultierte eine Lokalrezidivrate von 12,9% (n=11) (104). Die größte Kohorte waren 93 (27,9%) ACT, die mit Kürettage, Phenol und PMMA versorgt wurden, es zeigten sich keine lokalen Rezidive (94, 123). Die nächstkleineren Therapiegruppen wiesen bereits erheblich geringere Fallzahlen auf: Es wurden 22 (6,6%) Tumore mit Kürettage und Phenol behandelten ohne Lokalrezidiven (n=0) (94, 123). Weitere 21 (6,3%) Läsionen wurden mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Elektrokauter und PMMA therapiert ohne Auftreten von Lokalrezidiven (n=0) (108). Und 17 (5,1%) ACT wurden mit Kürettage, Hochgeschwindigkeitsfräse, Kryotherapie und PMMA versorgt, wobei zwei (11,8%) rezidivierende Tumore auftraten (35).

Nach dem Entfernen sämtlicher Studien, deren Nachsorgezeit weniger als 24 Monate betrug, blieben von den anfangs erwähnten 333 Tumoren nur noch 167 übrig, siehe Abbildung 20. Diese Therapiekombinationen wurden hinsichtlich der Lokalrezidivrate mit der Standardtherapie „Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse“ unter Verwendung von Chi-Quadrat-Tests verglichen. In der größten Gruppe wurden 93 ACTs mit Kürettage, Phenol und PMMA behandelt. Es traten im Nachsorgezeitraum von mindestens 24 Monaten keine Lokalrezidive auf. Der Unterschied zur alleinigen Kürettage war nicht messbar (94, 123).

#### **4.5 Enchondrom**

Die Behandlung eines Enchondroms wurde in insgesamt 7 Arbeiten beschrieben, wobei 235 behandelte Patientinnen und Patienten bzw. Tumore erfasst wurden.

Die größte Therapiegruppe machte die reine Kürettage mit 189 (80,4%) (27, 28, 33, 34) aus, allerdings wies diese Gruppe mit 1,1% (n=2) die größte Rate an Lokalrezidiven auf.

Die anderen Therapiekombinationen waren: Kürettage mit Fräse, Kryotherapie und PMMA; Kürettage mit Fräse, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und PMMA; Kürettage mit flüssigem Natriumnitrat. Diese verzeichneten deutlich weniger Fälle, 14 (143) oder 16 (35, 114), allerdings wurden bei diesen Therapieansätzen im Verlauf keine Rezidive beobachtet.

Der Rückschluss, dass reine Kürettage schlechter wäre als andere Therapiekombinationen, ist allerdings trügerisch, wenn man bedenkt, dass die beiden Rezidive aus der Kürettage-

Gruppe in einer Studie beschrieben wurden, deren minimale Nachsorgezeit länger als 24 Monate war. Sämtliche anderen Studien ohne jegliche Rezidive, wiesen eine geringere Beobachtungsdauer nach der beschriebenen Behandlung auf.

In der Gruppe der Enchondrome sind die im Rahmen dieses systematischen Reviews gesammelten Fallzahlen derzeit zu gering, um eine valide Aussage hinsichtlich der besten Therapiekombination treffen zu können.

#### **4.6 Seltene Tumorentitäten**

Zu den Läsionen Osteoblastom, Fibröse Dysplasie, Nicht ossifizierendes Knochenfibrom, Osteoidosteom und Chondromyxoidfibrom waren die erfassten Fallzahlen zu gering, um eine Diskussionsbasis zu schaffen. Hier wäre eine Datenbank, wie sie weiter unten angesprochen wird, ein hilfreiches Werkzeug. So könnte man in Zukunft anhand größerer Kollektive Therapieoptionen besser untereinander vergleichen und Verbesserungen finden.

#### **4.7 Resümee**

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche mit den Auswirkungen von Adjuvantien nach Kürettage von benignen und intermediären Knochentumoren bzw. tumorähnlichen Läsionen hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven. Ein positiver Effekt von Adjuvantien wird angenommen, allerdings wurde dieser noch nicht validiert. Das Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob es vielversprechende Behandlungsvarianten für die verschiedenen Entitäten gibt, da die Therapie derartiger Läsionen derzeit stark abhängig vom behandelnden Team ist. Im Rahmen der Literaturrecherche wurden passende Arbeiten herausgefiltert und deren Daten verarbeitet.

Folgende Therapiekombinationen erwiesen sich in diesem systematischen Review als signifikant:

1. Riesenzelltumor des Knochens:

a) Kürettage + Fräse + Phenol + PMMA: Signifikant **niedrigerer Lokalrezidivrate** (10% vs. 21,8% nach Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse;  $p=0.010$ )

b) Kürettage + Fräse + Phenol + Elektrokauterisation + PMMA: Signifikant **niedrigere Lokalrezidivrate** (0.0% vs. 21,8% nach Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse;  $p=0.013$ )

Auffallend ist, dass die beiden Therapiekombinationen, die gegenüber der Standardtherapie einen Vorteil aufwiesen, die Behandlung mit Phenol beinhalteten, wie auch die Anwendung von PMMA. Die verringerte Lokalrezidivrate unter Verwendung dieser zwei Adjuvantien könnte einerseits auf den lokal toxischen Effekt von Phenol zurückzuführen sein, andererseits aber auch auf den thermischen Effekt von PMMA, sowie dessen dauerhaften „Platzhalter-Effekt“.

## 2. Chondroblastom:

a) Kürettage + PMMA: Signifikant **höhere** Lokalrezidivrate (33,3% vs. 8,2% nach Kürettage+Hochgeschwindigkeitsfräse;  $p=0.044$ ).

Diese Ergebnisse müssen nichtsdestotrotz aufgrund diverser Limitationen mit Vorsicht interpretiert werden: Initial mussten viele Studien ausgeschlossen werden, weshalb die Anzahl aller erfassten Läsionen schlussendlich bei 3316 Fällen lag. Bricht man diese wiederum herunter auf die 10 verschiedenen Tumorentitäten, verringert sich die Wertigkeit der Aussage bereits drastisch. Auf Grund der Tatsache, dass dieser Bruchteil an Daten, der pro Tumorentität bleibt, wiederum auf bis zu 32 verschiedene Therapieansätze aufgeteilt wird, ist der Versuch einer sinnhaften Therapieempfehlung für keine Entität der benignen und intermediären Tumore bzw. tumorähnlichen Läsionen sicher möglich. Zwar ergaben sich in den statistischen Analysen nach Zusammenschluss der Fälle aus verschiedensten Studien teils signifikant geringere Lokalrezidivraten unter bestimmten Therapiekombinationen, allerdings konnten hier die inter-individuellen Unterschiede der einzelnen Studien sowie potentielle synergistische Effekte verschiedener Adjuvantien nicht berücksichtigt werden.

Die Hauptproblematik liegt dabei grundsätzlich nicht an den geringen Fallzahlen, sondern daran, dass häufige Ungenauigkeiten in den Arbeiten selbst, etwa hinsichtlich Behandlungsstrategien, Nachbeobachtung und Rezidivrate, zum Ausschluss von Studien geführt haben. Die variierenden Angaben zu erfolgten Therapien ließen sich daher nur unter Einschränkung im Rahmen der strukturierten Datenerfassung bearbeiten.

Ein Lösungsansatz, wie man zukünftig effektive Therapieformen sicher etablieren könnte, wäre das Verwenden einer multi-zentrischen Datenbank für derartige Läsionen, deren Behandlung, Nachsorge und Rezidivrate. Vorteile hiervon wären, dass sämtliche Angaben

zum Therapieergang genau erfolgen könnten, wodurch die Vergleichbarkeit mit anderen Fällen leichter gemacht werden würde.

Auf Basis der erfassten Daten ist die Schlussfolgerung jene, dass ein größeres Bewusstsein für die Dringlichkeit einer guten, multi-zentrischen und internationalen Dokumentation von seltenen Tumoren etabliert wird. Gut erfasste Arbeitsschritte führen zu einer besseren Datenlage und liefern in weiterer Folge die Möglichkeit, Patienten mit unterschiedlichsten Tumoren sinnvoll untereinander zu vergleichen.

## Literaturverzeichnis

1. Lalam R, Bloem JL, Noebauer-Huhmann IM, Wortler K, Tagliafico A, Vanhoenacker F, et al. ESSR Consensus Document for Detection, Characterization, and Referral Pathway for Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2017;21(5):630-47.
2. Uhl M, GW H. *Radiologische Diagnostik von Knochentumoren*: Georg Thieme Verlags KG; 2008.
3. [Available from: <https://v2.pathorama.ch/pathopic/3204/show>].
4. Höfler G, Kreipe HH, Moch H, A A. *Pathologie - das Lehrbuch*. München: Elsevier; 2019.
5. Subbarao K. Benign Tumors of Bone. *Nepalese Journal of Radiology.* 2012;2(1):1-12.
6. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikonimos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. *Sicot j.* 2017;3:54.
7. Caplan AI. The mesengenic process. *Clin Plast Surg.* 1994;21(3):429-35.
8. Board WCoTE. *Soft tissue and bone tumours*. Board WCoTE, editor. Lyon (France): IARC Press; 2020.
9. Jaffe HL. "OSTEOID-OSTEOMA": A BENIGN OSTEOBLASTIC TUMOR COMPOSED OF OSTEOID AND ATYPICAL BONE. *Archives of Surgery.* 1935;31(5):709-28.
10. Jordan RW, Koç T, Chapman AWP, Taylor HP. Osteoid osteoma of the foot and ankle—A systematic review. *Foot and Ankle Surgery.* 2015;21(4):228-34.
11. Ren X, Yang L, Duan X-J. Three-dimensional printing in the surgical treatment of osteoid osteoma of the calcaneus: A case report. *J Int Med Res.* 2017;45(1):372-80.
12. Frassica FJ, Waltrip RL, Sponseller PD, Ma LD, McCarthy EF, Jr. Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteoblastoma in children and adolescents. *Orthop Clin North Am.* 1996;27(3):559-74.
13. Lee EH, Shafi M, Hui JHP. Osteoid Osteoma: A Current Review. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2006;26(5):695-700.
14. Greenspan A. Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma. *Skeletal Radiology.* 1993;22(7):485-500.
15. Jaffe HL. Osteoid-Osteoma of Bone. *Radiology.* 1945;45(4):319-34.
16. Golding JS. The natural history of osteoid osteoma; with a report of twenty cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1954;36-b(2):218-29.
17. Y-W. B. *Combined Scintigraphic and Radiographic Diagnosis of Bone and Joint Diseases*. Singapur: Springer Singapore; 2017. XXI, 722 p.
18. Garcia RA, Inwards CY, Unni KK. Benign bone tumors--recent developments. *Semin Diagn Pathol.* 2011;28(1):73-85.
19. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Trumm CG, Weber C, Duerr HR, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of osteoid osteoma-5-year experience. *Eur J Radiol.* 2010;73(2):374-9.
20. Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D. Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology.* 1992;183(1):29-33.
21. Rosenthal DI. Radiofrequency treatment. *Orthop Clin North Am.* 2006;37(3):475-84, viii.
22. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 10,165 cases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

23. Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. *J Bone Oncol.* 2015;4(2):37-41.
24. Galanis V, Georgiadi K, Balomenos V, Tsoucalas G, Thomaidis V, Fiska A. Osteochondroma of the talus in a 19-year-old female: A case report and review of the literature. *The Foot.* 2020;42:101635.
25. Joshi D, Kumar N, Singh D, Lal Y, Singh AK. Osteochondroma of the Talus in a Male Adolescent. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 2005;95(5):494-6.
26. Ngongang FO, Fodjeu G, Fon AC, Fonkoue L, Guifo ML, Bitang AMLJ, et al. Surgical treatment of rare case of scapula osteochondroma in a resource limited setting: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;61:130-4.
27. Zhou X, Zhao B, Keshav P, Chen X, Gao W, Yan H. The management and surgical intervention timing of enchondromas: A 10-year experience. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(16):e6678-e.
28. Morii T, Mochizuki K, Tajima T, Satomi K. Treatment outcome of enchondroma by simple curettage without augmentation. *Journal of Orthopaedic Science.* 2010;15(1):112-7.
29. Jacobson ME, Ruff ME. Solitary Enchondroma of the Phalanx. *Journal of Hand Surgery.* 2011;36(11):1845-7.
30. Silve C, Jüppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:37-.
31. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, Organization WH, Cancer IAfRo. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone / edited by Christopher D.M. Fletcher, K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens. WHO classification: tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. 427 p.
32. Walden MJ, Murphey MD, Vidal JA. Incidental enchondromas of the knee. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(6):1611-5.
33. Brown MT, Gikas PD, Bhamra JS, Skinner JA, Aston WJS, Pollock RC, et al. How safe is curettage of low-grade cartilaginous neoplasms diagnosed by imaging with or without pre-operative needle biopsy? *The Bone & Joint Journal.* 2014;96-B(8):1098-105.
34. Horstmann PF, Hettwer WH, Petersen MM. Treatment of benign and borderline bone tumors with combined curettage and bone defect reconstruction. *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2018;26(3):2309499018774929.
35. Mohler DG, Chiu R, McCall DA, Avedian RS. Curettage and cryosurgery for low-grade cartilage tumors is associated with low recurrence and high function. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(10):2765-73.
36. Dorfman HD. New Knowledge of Fibro-osseous Lesions of Bone. *International Journal of Surgical Pathology.* 2010;18(3\_suppl):62-5.
37. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(8):1848-64.
38. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J, Raubenheimer EJ. The nature of fibrous dysplasia. *Head Face Med.* 2009;5:22.
39. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging.* 2018;9(6):1035-56.
40. Sontag LW, DI P. The appearance and nature of cyst-like areas in distal femoral metaphyses of children. *Am J Roentgenol Radiat Ther.* 1941;46:185-8.
41. Bowers LM, Cohen DM, Bhattacharyya I, Pettigrew JC, Jr., Stavropoulos MF. The non-ossifying fibroma: a case report and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2013;7(2):203-10.
42. Betsy M, Kupersmith LM, Springfield DS. Metaphyseal fibrous defects. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(2):89-95.

43. Goldin A, Muzykewicz DA, Dwek J, Mubarak SJ. The aetiology of the non-ossifying fibroma of the distal femur and its relationship to the surrounding soft tissues. *J Child Orthop*. 2017;11(5):373-9.
44. Jee WH, Choe BY, Kang HS, Suh KJ, Suh JS, Ryu KN, et al. Nonossifying fibroma: characteristics at MR imaging with pathologic correlation. *Radiology*. 1998;209(1):197-202.
45. Leithner A, Windhager R, Lang S, Haas OA, Kainberger F, Kotz R. Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. *Clin Orthop Relat Res*. 1999(363):176-9.
46. Jaffe HL, Lichtenstein L. SOLITARY UNICAMERAL BONE CYST: WITH EMPHASIS ON THE ROENTGEN PICTURE, THE PATHOLOGIC APPEARANCE AND THE PATHOGENESIS. *Archives of Surgery*. 1942;44(6):1004-25.
47. Ye Y, Pringle LM, Lau AW, Riquelme DN, Wang H, Jiang T, et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF- $\kappa$ B. *Oncogene*. 2010;29(25):3619-29.
48. Copley L, Dormans JP. Benign pediatric bone tumors. Evaluation and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(4):949-66.
49. Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer*. 1988;61(11):2291-304.
50. Park HY, Yang SK, Sheppard WL, Hegde V, Zoller SD, Nelson SD, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(4):435-44.
51. Greenspan A., W. R. Knochentumoren: Differentialdiagnosen in Radiologie und Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.
52. Steffner RJ, Liao C, Stacy G, Atanda AJ, Attar S, Avedian R, et al. Factors Associated with Recurrence of Primary Aneurysmal Bone Cysts: Is Argon Beam Coagulation an Effective Adjuvant Treatment? *JBJS*. 2011;93(21):e122.
53. Farfalli GL, Albergo JI, PiuZZi NS, Ayerza MA, Muscolo DL, Ritacco LE, et al. Is Navigation-guided En Bloc Resection Advantageous Compared With Intralesional Curettage for Locally Aggressive Bone Tumors? *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(3):511-7.
54. Farouk HA, Saladin M, Senna WA, Ebeid W. All-endoscopic management of benign bone lesions; a case series of 26 cases with minimum of 2 years follow-up. *Sicot j*. 2018;4:50.
55. B. SHW, H VRP, M. P, M. LJA, Schraffordt KH, M. MW. ANEURYSMAL BONE CYSTS TREATED BY CURETTAGE, CRYOTHERAPY AND BONE GRAFTING. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1997;79-B(1):20-5.
56. Wallace MT, Henshaw RM. Results of cement versus bone graft reconstruction after intralesional curettage of bone tumors in the skeletally immature patient. *J Pediatr Orthop*. 2014;34(1):92-100.
57. Cummings JE, Smith RA, Heck RK, Jr. Argon beam coagulation as adjuvant treatment after curettage of aneurysmal bone cysts: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):231-7.
58. R. S, J. GR, M. B, L. J, R. CS, M. TR, et al. Chondroblastoma of bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2005;87-B(7):974-8.
59. Özer D, Arıkan Y, Gür V, Gök C, Akman YE. Chondroblastoma: An evaluation of the recurrences and functional outcomes following treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52(6):415-8.
60. Erickson JK, Rosenthal DI, Zaleske DJ, Gebhardt MC, Cates JM. Primary treatment of chondroblastoma with percutaneous radio-frequency heat ablation: report of three cases. *Radiology*. 2001;221(2):463-8.

61. Ebeid WA, Hasan BZ, Badr IT, Mesregah MK. Functional and Oncological Outcome After Treatment of Chondroblastoma With Intralesional Curettage. *J Pediatr Orthop*. 2019;39(4):e312-e7.
62. van der Geest ICM, van Noort MP, Schreuder HWB, Pruszczynski M, de Rooy JWJ, Veth RPH. The cryosurgical treatment of chondroblastoma of bone: long-term oncologic and functional results. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(3):230-4.
63. Jaffe HL, Lichtenstein L. Chondromyxoid fibroma of bone; a distinctive benign tumor likely to be mistaken especially for chondrosarcoma. *Arch Pathol (Chic)*. 1948;45(4):541-51.
64. Dürr HR, Lienemann A, Nerlich A, Stumpfenhausen B, Refior HJ. Chondromyxoid fibroma of bone. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(1-2):42-7.
65. Gherlinzoni F, Rock M, Picci P. Chondromyxoid fibroma. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *JBJS*. 1983;65(2).
66. Wu CT, Inwards CY, O'Laughlin S, Rock MG, Beabout JW, Unni KK. Chondromyxoid fibroma of bone: a clinicopathologic review of 278 cases. *Hum Pathol*. 1998;29(5):438-46.
67. Lucas DR. Osteoblastoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010;134(10):1460-6.
68. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, O'Connor MI, Sim FH. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. *Hum Pathol*. 1994;25(2):117-34.
69. Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(11):678-89.
70. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *JBJS*. 1987;69(1):106-14.
71. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res*. 2003(415):4-18.
72. B C. Dorfman and Czerniak's Bone Tumors. 2nd edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. 1520 p.
73. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(4):338-44.
74. Aparisi T, Arborgh B, Ericsson JL. Giant cell tumor of bone: detailed fine structural analysis of different cell components. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1977;376(4):273-98.
75. Skubitz KM. Giant Cell Tumor of Bone: Current Treatment Options. *Current Treatment Options in Oncology*. 2014;15(3):507-18.
76. Dahlin DC, Henderson ED. Chondrosarcoma, a surgical and pathological problem; review of 212 cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1956;38-a(5):1025-38; passim.
77. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer*. 1977;40(2):818-31.
78. Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, Gebhardt MC, Springfield DS, Rosenberg AE, et al. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(3):326-38.
79. Campanacci DA, Scoccianti G, Franchi A, Roselli G, Beltrami G, Ippolito M, et al. Surgical treatment of central grade 1 chondrosarcoma of the appendicular skeleton. *J Orthop Traumatol*. 2013;14(2):101-7.
80. Boriani S, De Iure F, Bandiera S, Campanacci L, Biagini R, Di Fiore M, et al. Chondrosarcoma of the mobile spine: report on 22 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(7):804-12.
81. Unni KK. Cartilaginous lesions of bone. *J Orthop Sci*. 2001;6(5):457-72.

82. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminau AHM, et al. The Clinical Approach Towards Chondrosarcoma. *The Oncologist*. 2008;13(3):320-9.
83. Erlemann R, Edel G, Roessner A, Müller-Miny H. [Determination of the growth rate of tumor-like space-occupying lesions of the bones. A study of 1154 lesions of the long tubular bones]. *Radiologe*. 1994;34(2):53-8.
84. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019;49:103-7.
85. Wittekind C, G W. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.*: Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 1997.
86. Ewerbeck V, Wentzensen A, Grützner PA, Holz F, Krämer K-L, Pfeil J, et al. *Standardverfahren in der operativen Orthopädie und Unfallchirurgie: 12 Tabellen*: Thieme Verlag; 2007.
87. Arbeitsgemeinschaft K, Becker WT, Dohle J, Bernd L, Braun A, Cserhati M, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):1060-7.
88. Gaston CL, Bhumbra R, Watanuki M, Abudu AT, Carter SR, Jeys LM, et al. Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone? *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2011;93-B(12):1665-9.
89. <https://www.chemie.de/lexikon/Phenol.html> [
90. Capanna R, Sudanese A, Baldini N, Campanacci M. Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasms of bone treated by curettage. *Ital J Orthop Traumatol*. 1985;11(3):381-8.
91. Dürr HR, Maier M, Jansson V, Baur A, Refior HJ. Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1999;25(6):610-8.
92. Lackman RD, Hosalkar HS, Ogilvie CM, Torbert JT, Fox EJ. Intralesional Curettage for Grades II and III Giant Cell Tumors of Bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2005;438:123-7.
93. Lin W-H, Lan T-Y, Chen C-Y, Wu K, Yang R-S. Similar Local Control between Phenol- and Ethanol-treated Giant Cell Tumors of Bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2011;469(11):3200-8.
94. Dierselhuis EF, Gerbers JG, Ploegmakers JJ, Stevens M, Suurmeijer AJ, Jutte PC. Local Treatment with Adjuvant Therapy for Central Atypical Cartilaginous Tumors in the Long Bones: Analysis of Outcome and Complications in One Hundred and Eight Patients with a Minimum Follow-up of Two Years. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(4):303-13.
95. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(2):591-9.
96. <https://www.chemie.de/lexikon/Stickstoff.html> [
97. Marcove RC, Weis LD, Vaghaiwalla MR, Pearson R, Huvos AG. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of bone. A report of 52 consecutive cases. *Cancer*. 1978;41(3):957-69.
98. Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Henshaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the Treatment of Giant Cell Tumor: A Long term Followup Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 1999;359:176-88.
99. Jacobs PA, Clemency RE, Jr. The closed cryosurgical treatment of giant cell tumor. *Clin Orthop Relat Res*. 1985(192):149-58.

100. Pritsch T, Bickels J, Wu C-C, Squires HM, Malawer MM. The Risk for Fractures after Curettage and Cryosurgery Around the Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2007;458:159-67.
101. Dabak N, Göçer H, Çiraklı A. Advantages of Pressurized-Spray Cryosurgery in Giant Cell Tumors of the Bone. *Balkan Med J*. 2016;33(5):496-503.
102. van der Heijden L, van der Geest ICM, Schreuder HWB, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Liquid Nitrogen or Phenolization for Giant Cell Tumor of Bone?: A Comparative Cohort Study of Various Standard Treatments at Two Tertiary Referral Centers. *JBJS*. 2014;96(5):e35.
103. <https://www.chemie.de/lexikon/Ethanol.html> [
104. Verdegaal SHM, Brouwers HFG, van Zwet EW, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM. Low-Grade Chondrosarcoma of Long Bones Treated with Intralesional Curettage Followed by Application of Phenol, Ethanol, and Bone-Grafting. *JBJS*. 2012;94(13):1201-7.
105. Jones KB, DeYoung BR, Morcuende JA, Buckwalter JA. Ethanol as a local adjuvant for giant cell tumor of bone. *Iowa Orthop J*. 2006;26:69-76.
106. Bickels J, Campanacci DA. Local Adjuvant Substances Following Curettage of Bone Tumors. *JBJS*. 2020;102(2):164-74.
107. Solooki S, Keikha Y, Vosoughi AR. Can ethanol be used as an adjuvant to extended curettage in order to reduce the recurrence rate of aneurysmal bone cyst? *Rev Bras Ortop*. 2017;52(3):349-53.
108. Mermerkaya MU, Bekmez S, Karaaslan F, Danisman M, Kosemehmetoglu K, Gedikoglu G, et al. Intralesional curettage and cementation for low-grade chondrosarcoma of long bones: retrospective study and literature review. *World J Surg Oncol*. 2014;12:336-7.
109. <https://www.chemie.de/lexikon/Wasserstoffperoxid.html> [
110. Nicholson NC, Ramp WK, Kneisl JS, Kaysinger KK. Hydrogen peroxide inhibits giant cell tumor and osteoblast metabolism in vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 1998(347):250-60.
111. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbuerger A, Koehler G, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2008;134(9):969-78.
112. Benevenia J, Rivero SM, Moore J, Ippolito JA, Siegerman DA, Beebe KS, et al. Supplemental Bone Grafting in Giant Cell Tumor of the Extremity Reduces Nononcologic Complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(3):776-83.
113. Lim YW, Tan MH. Treatment of benign giant cell tumours of bone in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(3):235-7.
114. Omlor GW, Lohnherr V, Hetto P, Gantz S, Fellenberg J, Merle C, et al. Surgical therapy of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid lesions of the distal femur: intralesional resection and bone cement filling with or without osteosynthesis. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2018;13(3):163-70.
115. Breusch SJ, Kühn KD. Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat. *Der Orthopäde*. 2003;32(1):41-50.
116. Malek F, Krueger P, Hatmi ZN, Malayeri AA, Faezipour H, O'Donnell RJ. Local control of long bone giant cell tumour using curettage, burring and bone grafting without adjuvant therapy. *International orthopaedics*. 2006;30(6):495-8.
117. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Akahane M, Cevolani L, Tanzi P, et al. Higher local recurrence rates after intralesional surgery for giant cell tumor of the proximal femur compared to other sites. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(6):813-9.

118. Gao Z-h, Yin J-q, Xie X-b, Zou C-y, Huang G, Wang J, et al. Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:330-.
119. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HCF, et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: A Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthopaedica*. 2008;79(1):86-93.
120. Lausten GS, Jensen PK, Schiødt T, Lund B. Local recurrences in giant cell tumour of bone. Long-term follow up of 31 cases. *Int Orthop*. 1996;20(3):172-6.
121. Mohaidat ZM, Al-Jamal HZ, Bany-Khalaf AM, Radaideh AM, Audat ZA. Giant cell tumor of bone: Unusual features of a rare tumor. *Rare Tumors*. 2019;11:2036361319878894-.
122. Sasaki H, Nagano S, Shimada H, Yokouchi M, Setoguchi T, Ishidou Y, et al. Diagnosing and discriminating between primary and secondary aneurysmal bone cysts. *Oncol Lett*. 2017;13(4):2290-6.
123. Shemesh SS, Pretell-Mazzini J, Quartin PAJ, Rutenberg TF, Conway SA. Surgical treatment of low-grade chondrosarcoma involving the appendicular skeleton: long-term functional and oncological outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139(12):1659-66.
124. Tunn PU, Schlag PM. [Giant cell tumor of bone. An evaluation of 87 patients]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2003;141(6):690-8.
125. Masui F, Ushigome S, Kamitani K, Asanuma K, Fujii K. Chondroblastoma: a study of 11 cases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2002;28(8):869-74.
126. Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of Giant-Cell Tumors of Long Bones with Curettage and Bone-Grafting\*. *JBJS*. 1999;81(6).
127. Chen Y-C, Wu P-K, Chen C-F, Chen W-M. Intralesional curettage of central low-grade chondrosarcoma: A midterm follow-up study. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2017;80(3):178-82.
128. Hirn M, de Silva U, Sidharthan S, Grimer RJ, Abudu A, Tillman RM, et al. Bone defects following curettage do not necessarily need augmentation. *Acta Orthop*. 2009;80(1):4-8.
129. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2005(435):211-8.
130. Trieb K, Bitzan P, Lang S, Dominkus M, Kotz R. Recurrence of curetted and bone-grafted giant-cell tumours with and without adjuvant phenol therapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2001;27(2):200-2.
131. Wang EHM, Marfori ML, Serrano MVT, Rubio DA. Is curettage and high-speed burring sufficient treatment for aneurysmal bone cysts? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(11):3483-8.
132. Shih H-N, Hsu RW-W, Sim FH. Excision Curettage and Allografting of Giant Cell Tumor. *World Journal of Surgery*. 1998;22(5):432-7.
133. Su Y-P, Chen W-M, Chen T-H. Giant-cell tumors of bone: an analysis of 87 cases. *International orthopaedics*. 2004;28(4):239-43.
134. Angelini A, Hassani M, Mavrogenis AF, Trovarelli G, Romagnoli C, Berizzi A, et al. Chondroblastoma in adult age. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(6):843-9.
135. Sheth DS, Healey JH, Sobel M, Lane JM, Marcove RC. Giant cell tumor of the distal radius. *The Journal of Hand Surgery*. 1995;20(3):432-40.
136. El-Moatasem E-HM, Abdel-Rahman M, Eid MA. Extended curettage and adjuvant therapy for benign tumors of the talus. *The Foot*. 2015;25(2):79-83.
137. Mashhour MA, Abdel Rahman M. Lower recurrence rate in chondroblastoma using extended curettage and cryosurgery. *International orthopaedics*. 2014;38(5):1019-24.

138. Peeters SP, Van der Geest ICM, de Rooy JWJ, Veth RPH, Schreuder HWB. Aneurysmal bone cyst: The role of cryosurgery as local adjuvant treatment. *Journal of Surgical Oncology*. 2009;100(8):719-24.
139. Rahman MA, El Masry AM, Azmy SI. Review of 16 cases of aneurysmal bone cyst in the proximal femur treated by extended curettage and cryosurgery with reconstruction using autogenous nonvascularized fibula graft. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2018;26(2):2309499018783905.
140. Wada T, Kaya M, Nagoya S, Kawaguchi S, Isu K, Yamashita T, et al. Complications associated with bone cementing for the treatment of giant cell tumors of bone. *Journal of Orthopaedic Science*. 2002;7(2):194-8.
141. Zhen W, Yaotian H, Songjian L, Ge L, Qingliang W. Giant-cell tumour of bone. The long-term results of treatment by curettage and bone graft. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(2):212-6.
142. Moon M-S, Kim S-S, Moon J-L, Kim S-S, Moon H. Treating Giant Cell Tumours with Curettage, Electrocautery, Burring, Phenol Irrigation, and Cementation. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2013;21(2):209-12.
143. Schreuder HW, Pruszczynski M, Veth RP, Lemmens JA. Treatment of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid tumours with curettage and cryosurgery. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(2):120-6.
144. BLACKLEY HR, WUNDER JS, DAVIS AM, WHITE LM, KANDEL R, BELL RS. Treatment of Giant-Cell Tumors of Long Bones with Curettage and Bone-Grafting\*. *JBJS*. 1999;81(6):811-20.
145. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2005(435):211-8.