

Aus dem Institut für Pathologie
Direktor: Professor Dr. med. G. Sauter
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Arbeit unter der Leitung von Professor G. Delling und
Professor G. Sauter

**Das juvenile Chondrosarkom -
Lokalisation und Häufigkeit im Hamburger
Knochentumorregister**

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Katja-Verena Kuën

aus Berlin

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Hamburg

am: 20.2.2009

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Sauter

Prüfungsausschuss 2.Gutachter/in: Prof. Dr. E. Yekebas

Prüfungsausschuss 3.Gutachter/in: PD. Dr. T. Brümmendorf

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	4
1.1	Historische Besonderheiten des Chondrosarkoms	4
1.2	Klassifikation der Chondrosarkome.....	5
1.3	Die Vergleichsgruppen	6
1.4	Ziel der Arbeit.....	7
2	<i>Material und Methoden</i>	8
2.1	Radiologische Kriterien.....	10
2.2	Klinische Angaben und Follow-up	10
3	<i>Ergebnisse</i>	11
3.1	Konventionelles Chondrosarkom bei Patienten jünger als 25 Jahre	11
3.1.1	Alter und Geschlecht	11
3.1.2	Lokalisation	12
3.1.3	Lage in langen Röhrenknochen	14
3.1.4	Makroskopie	15
3.1.5	Radiologische Morphologie.....	18
3.1.6	Histologie	23
3.2	Enchondromatosen	30
3.2.1	Klassisches Chondrosarkom bei bekannter Enchondromatose.....	30
3.3	Vergleichende Analysen	32
3.3.1	Chondrosarkom <25 Jahre versus Chondrosarkom >50 Jahre.....	32
3.3.2	Enchondrom <25 Jahre versus Chondrosarkom < 25 Jahre.....	37
3.3.3	Chondroblastisches Osteosarkom versus juveniles Chondrosarkom.....	43
4	<i>Diskussion</i>	44
5	<i>Zusammenfassung</i>	59
6	<i>Literatur</i>	61
7	<i>Danksagung</i>	65
8	<i>Lebenslauf</i>	66
9	<i>Erklärung</i>	67

1 Einleitung

Das Chondrosarkom ist per definitionem der WHO ein maligner Tumor, dessen Zellen Knorpel, aber kein Osteoid bilden. Im Vergleich zum Chondrom zeichnet sich das Chondrosarkom durch ein invasives Wachstum, stärkeren Zellreichtum, Pleomorphie und Kernatypien aus. Mitosen sind selten.

Das Chondrosarkom ist nach dem Osteosarkom und Ewing-Sarkom der dritthäufigste maligne Knochentumor, welcher sich bevorzugt im Bereich des Beckens und der proximalen Extremitäten finden lässt [5]. Mit einer Verteilung von 1: 0,8 (männlich: weiblich) ist der Tumor relativ gleichmäßig unter den Geschlechtern verteilt. Es tritt am häufigsten zwischen der 5. und 7. Lebensdekade auf. Im Hamburger Knochentumorregister wurden 58 Fälle des konventionellen Chondrosarkoms bei Patienten unter 25 Jahren diagnostiziert.

1.1 Historische Besonderheiten des Chondrosarkoms

Keiller (1925) und Phemister (1930) waren die ersten, die das Chondrosarkom als eigene Entität der Gruppe des „Osteogenetischen Sarkoms“ definierten. Nicht nur wegen der unterschiedlichen Morphologie und des klinischen und radiologischen Auftretens, sondern auch wegen des allgemeinen langsameren Wachstums und besserer Prognose (Phemister 1930) [8].

Diese Abspaltung wurde 1939 vom Komitee des BONE TUMOR REGISTRY akzeptiert. Die morphologischen Kriterien in der Unterscheidung von Chondrosarkom und Osteosarkom waren nach wie vor unpräzise, da Phemister und später Thomson und Turner-Walwick (1955) ihre Differenzierung auf Grund der Prädominanz von Knorpel entschieden und somit auch Fälle als Chondrosarkom akzeptierten, sobald diese nur eine geringe Menge an kartiliginären Gewebes aufzeigten.

Lichtenstein und Jaffe (1943) waren die ersten, die eine klare Unterscheidung zwischen dem Chondrosarkom und dem Osteosarkom vornahmen. Sie vertraten, dass ein Chondrosarkom einen vollwertigen Knorpel produziert und obwohl er kalzifizieren oder ossifizieren kann, niemals aber im Gegensatz zum Osteosarkom, neoplastisches Osteoid oder Knochen direkt aus den Tumorzellen bilden wird [6].

1.2 Klassifikation der Chondrosarkome

Man kann das Chondrosarkom in zwei Formen einteilen, wobei die erste und häufigere Form das primäre Chondrosarkom darstellt. Es entwickelt sich ohne vorangehende Läsion. Die zweite Kategorie umfasst das sekundäre Chondrosarkom, welches aus bereits bestehenden benignen Knorpelläsionen heraus entsteht, meistens aus Enchondromen oder kartiliginären Exostosen.

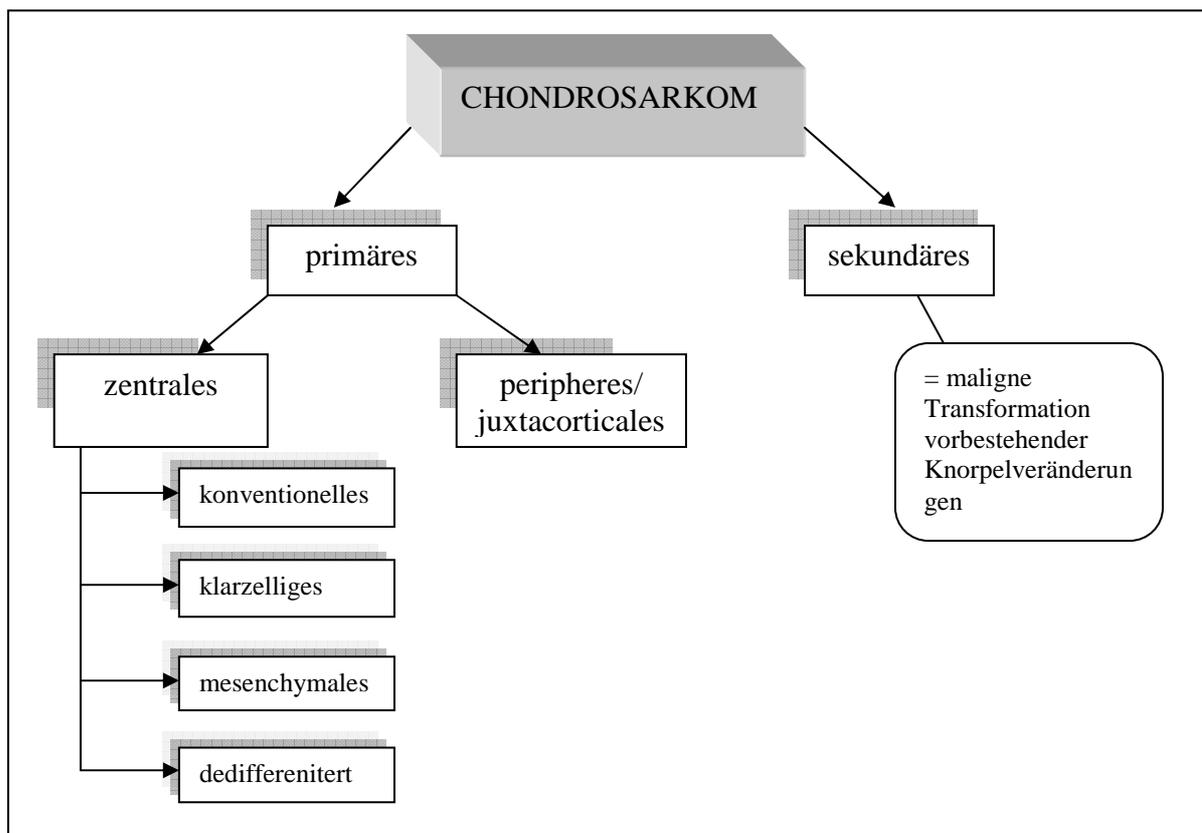


Abb. 1.1: Einteilung der Chondrosarkome, modifiziert nach [51]

Weiterhin erschließt sich eine Einteilung nach der Lokalisation. Chondrosarkome treten *zentral oder juxtacortical /peripher* auf, je nachdem ob sie sich im Markraum befinden oder vom Periost bzw. der Knochenoberfläche entstehen.

Chondrosarkome der Weichteile findet man selten, dagegen ist eine Beteiligung des umliegenden Weichgewebes eines Knochens durch Kortikalisdestruktion, praktisch „ein Herauswachsen“, eines der sichereren Kriterien zur Unterscheidung zwischen Enchondrome und hochdifferenzierten Chondrosarkome.

Die makroskopische Form stellt sich meistens durch einen knorpeligen und lobulären Aufbau dar. Das histologische Muster, als auch das biologische Verhalten der Chondrosarkome wird nochmals durch Einteilung in die Subentitäten *klassisch/konventionell*, *dedifferenziert*, *mesenchymal* sowie *klarzellig* nochmals spezifiziert.

So teilt sich die am meisten verbreitete Unterklasse, das *konventionelle* oder *klassische Chondrosarkom*, in drei Grade: I, II, III mit aufsteigender Malignität.

Die typische, rein chondroide Knorpelmatrix, die Tumorzellen sowie die stellenweise kalzifizierten Bereiche, sind Charakteristika, die dem klassischen Chondrosarkom sein Profil geben, es aber auch in niedriger Malignitätsklasse (Grad I) schwer zum Enchondrom abgrenzen lassen .

Das *dedifferenzierte Chondrosarkom* als klassisches Chondrosarkom IV. Grades soll wie folgt charakterisiert werden: Es ist ein Tumor des höheren Alters [46] und zeichnet sich histologisch vor allem dadurch aus, dass es neben Arealen eines Chondroms scharf abgegrenzte Bereiche mit vielzelligen und kleinkernigen Zellen beinhaltet. Dieser Tumor hat allgemein eine eher schlechte Prognose, begründet durch sein schnelles Wachstum, sowie der Neigung zur Destruktion des umliegenden ursprünglichen Gewebes.

1.3 Die Vergleichsgruppen

Das *Enchondrom*, die benigne Form eines knorpelbildenden Tumors, wird vergleichend in diese Studie aufgenommen. Es ist der zweithäufigste gutartige Knochentumor und der häufigste der Fingerglieder, der sich ebenfalls durch Bildung reifen hyalinen Knorpels auszeichnet. Liegt diese Geschwulst innerhalb des Kortex so nennt man sie Enchondrom, außerhalb (entweder periostal oder juxtakortikal) Chondrom. Weiterhin kann sich dieser Tumor auch in Weichteilen, Gelenken, Bursa oder Sehnenscheiden (synoviale Chondromatose oder Morbus Reichel) wieder finden.

Das *chondroblastische Osteosarkom* stellt ebenfalls eine Differentialdiagnose zum Chondrosarkom dar und soll in dieser Studie auf Unterschiede beleuchtet werden. Hierbei handelt es sich um eine knorpelbildene Unterform des Osteosarkoms, jedoch mit dem Unterschied, dass dieser Tumor zusätzlich eine knochenbildene Eigenschaft besitzt.

Zusätzlich wurde ein Kollektiv von Patienten herausgesucht, die ab ihrem 50. Lebensjahr ein konventionelles primäres Chondrosarkom entwickelten, um Unterschiede und Eigenheiten der jungen Gruppe aufzeigen zu können.

1.4 Ziel der Arbeit

Da sich in der Weltliteratur kaum Material über das juvenile Chondrosarkom finden lässt [1-3, 7], ist es Ziel dieser Arbeit aufzuzeigen, dass diese existieren und sich sogar durch eigene Kriterien und Besonderheiten auszeichnen. Eine weitere Aufgabe ist die Diskussion diagnostischer Unterschiede zwischen Enchondrom, Chondrosarkom und chondroblastischem Osteosarkom. Außerdem sollen die Fälle einem kritischen, so genannten „second look“ unterzogen werden, um eventuelle morphologische als auch lokalisationsbedingte Unterschiede in der Gruppe der unter 25jährigen im Vergleich zu der „typischen“ über 50 jährigen zu finden.

2 Material und Methoden

Zwischen 1979 und 2005 wurden im Hamburger Knochentumorregister ursprünglich 58 konventionelle Chondrosarkome von Patienten unter 25 Jahre diagnostiziert. Retrospektiv wurden alle Präparate histologisch und radiologisch überarbeitet, wobei 9 Fälle reklassifiziert werden mussten. Darunter waren drei Fälle eines chondroblastischen Osteosarkoms, zwei Fälle waren eine synoviale Chondromatose, zwei weitere Osteochondrome, sowie jeweils einer wurde zu einem mesenchymalen Chondrosarkom und zu einem Chondrom reklassifiziert, so dass man bei 49 Fällen verbleibt. 32 waren ein Resektat und 17 eine Biopsie.

Weiterhin zu der Gruppe der unter 25jährigen zählen, wie man Tabelle 2-2 ebenfalls entnehmen kann, 3 Patienten mit dem Überbegriff „Sonderfälle“, da diese entweder einen besonderen Verlauf und/ oder eine außergewöhnliche Morphologie besitzen.

Übersicht der Reklassifizierung				
<i>Fall- Nummer</i>	<i>Alter</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Reklassifizierung</i>
1	20	m	Femur	Synoviale Chondromatose
2	20	m	Femur	Osteochondrom
3	22	w	Tibia	Chondrom
4	19	w	Tibia	Osteochondrom
5	23	m	Tibia	Synoviale Chondromatose
6	23	w	Becken	Chondroblastisches Osteosarkom
7	20	w	Fibula	Chondroblastisches Osteosarkom
8	18	w	Fibula	Mesenchymales Chondrosarkom
9	25	w	Tarsus	Chondroblastisches Osteosarkom

Tabelle 2-1: Aufschlüsselung des reklassifizierten Materials

Die untersuchten juvenilen Tumoren wurden mit 3 anderen Tumorgruppen verglichen, um nähere Bezüge sowie Abgrenzungen, als auch bessere Diagnosekriterien herzustellen.

Die erste Gruppe umfasst mit 346 Fällen das konventionelle oder klassische Chondrosarkom ab der 5. Lebensdekade.

Die zweite Gruppe besteht aus 202 Patienten, welche bis zu ihrem 25. Lebensjahr ein chondroblastisches Osteosarkom entwickelten.

Die dritte Einheit schließt mit 190 Patienten das Enchondrom unter 25 Jahre ein, da versucht wird, einprägsamere Unterschiede zu der malignen Entartung, dem Chondrosarkom, zu erstellen.

Übersicht des Ausgangsmaterials		
Chondrosarkom	<25 Jahre	
▪ konventionell		
→ problemloses Grading		39
→ Sonderfälle		3
→ mit bekannter Enchondromatose		7
		49
→ reklassifiziert		9
	<i>gesamt</i>	58
Chondrosarkom konventionell	>50 Jahre	346
Chondroblastisches Osteosarkom	<25 Jahre	202
Enchondrom	<25 Jahre	190

Tabelle 2-2: Übersicht des bearbeiteten Material

2.1 Radiologische Kriterien

Von den verbliebenen 49 Fällen standen für 31 davon radiologische Unterlagen zur Verfügung, bestehend aus Röntgenbildern, Magnetresonanz- und/oder Computertomographiebilder sowie Kontaktradiographien.

Beurteilt wurde Tumorrand, Grad der Kalzifikation, lytische Areale, Kortikalisveränderungen, Scalloping, Periostreaktionen, extraossäre Anteile sowie eventuelle pathologische Frakturen.

Zu jedem der 49 Fälle gab es histologische Präparate, welche überwiegend anhand von Paraffinschnitten sowie unentkalkter Acrylschnitte bewertet wurden. Gefärbt wurden die Schnitte in HE, Astrablau, Toluidinblau, PAS sowie nach Masson-Goldner. Die Schnittdicke betrug 4µm.

Beurteilt wurde neben Aufbau, Matrix und Zellzahl, das Zytoplasma, die Zellkerne sowie der etwaige Einschluss von Spongiosa. Dabei erfolgte ein erneutes Einteilen der Präparate des klassischen Chondrosarkoms nach den erarbeiteten Maßstäben des Gratings nach Welkerling et al. [23] (siehe auch Tab.3-4).

2.2 Klinische Angaben und Follow-up

Da dies eine retrospektive Studie ist, sind Aussagen zu Symptomen, Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten der Beschwerden und Beginn der Therapie sowie die Nachsorge oder das kontrollierte Dokumentieren des Verlaufs, schwierig.

Zwar bestünden vereinzelt Informationen, jedoch diese repräsentativ zu verarbeiten wäre nicht möglich, weswegen wir von dieser Art der Ergebnisdarstellung absehen.

3 Ergebnisse

3.1 Konventionelles Chondrosarkom bei Patienten jünger als 25 Jahre

Das Hauptaugenmerk liegt auf dem konventionellen Chondrosarkom. In diesem Abschnitt, werden die Ergebnisse der Analysen innerhalb dieser Altersgruppe dargelegt. Untersucht wurden Differenzen innerhalb Alter und Geschlechts, Lokalisation, Lage im Knochen, Besonderheiten in Makroskopie sowie Histologie, als auch in der radiologischen Morphologie.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 639 seit 1979 registrierten klassischen Chondrosarkomen des Hamburger Knochentumorregisters macht die juvenile Gruppe mit 49 Fällen 7,7% aus. Das Durchschnittsalter betrug 19 Jahre bei einem Median von 20 in einem Bereich von 2-25 Jahren. 27 davon waren männlich, 22 weiblich, so dass sich daraus eine Rate von 1:0,8 (männlich: weiblich) ergibt, was der durchschnittlichen Verteilung entspricht [1].

Übersicht Alter und Geschlecht					
Gruppe	% von gesamt <i>n</i>	Altersspektrum	Durchschnitts- alter	Median	Geschlechter- verteilung (m:w)
<25 Lebensjahren	7,7	2 – 25	19	20	1:0,8

Tabelle 3-1: Übersicht, Gesamtwert der Chondrosarkome mit *n*=639

3.1.2 Lokalisation

37% der Tumoren befanden sich in den langen Röhrenknochen (19% im Femur, 10% in der Tibia, 4% im Humerus sowie jeweils 2% im Radius und der Fibula). 31% im Bereich des Schädelknochens sowie 22% im Stamm (8% im Becken, 6% innerhalb der Rippen sowie jeweils 4% in Scapula und Wirbelsäule). Die restlichen 10% waren in den kleinen Hand- und Fußknochen lokalisiert, wobei sie sich mit 8% in Tarsus und Fußphalange sowie 2% in Metacarpal-Knochen aufteilten.

Zusammengefasst fanden sich zwar die meisten Tumoren in den langen Röhrenknochen, aber alleine der Schädelknochen mit einem Anteil von 31% übersteigt die 20%-Marke. Der Femur folgt mit einem Anteil von 19%.

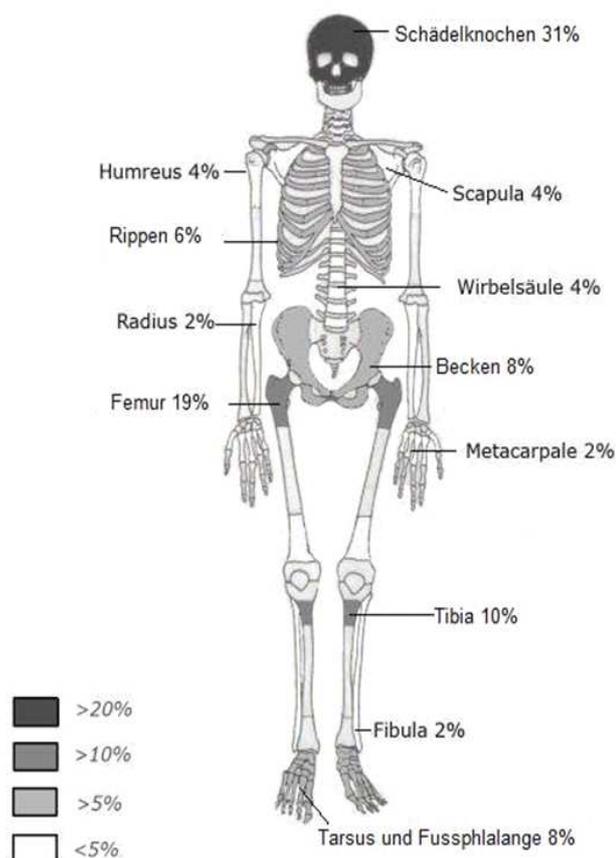


Abb.3-1: Die Grautöne spiegeln die gestaffelten Prozentangaben der verschiedenen Lokalisationen wider.

Diagramm 3-1 soll eine Lokalisationspräferenz innerhalb noch kleiner generierter Altersgruppen aufschlüsseln. Das Kollektiv wurde nun in einem Zehnerschritt (0-10. Lebensjahr) sowie drei Fünferschritten aufgeteilt (11.-15., 16.-20., und 21.-25. Lebensjahr)

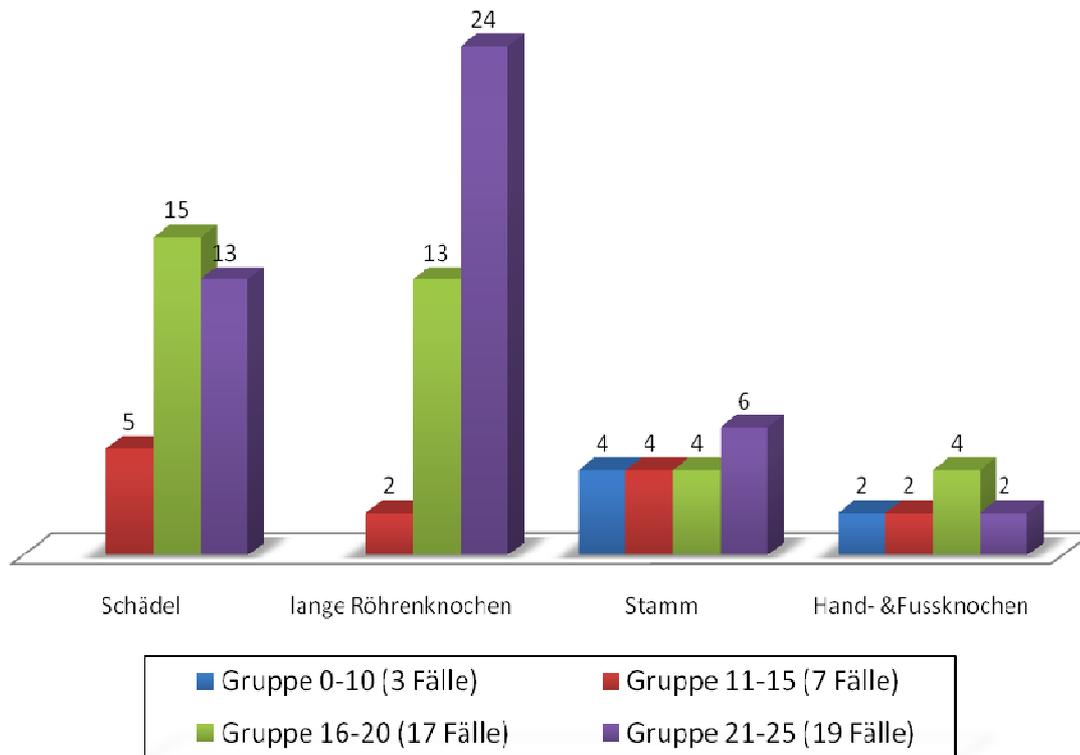


Diagramm 3-1: Angaben in Prozent. Anzahl der Fälle=49 konventionelle Chondrosarkome unter 25 Jahre, Sonderfälle sowie Patienten mit bekannter Enchondromatose ausgeschlossen.

Es zeichnet sich deutlich ab, dass sich der Schädelknochen als häufigste Lokalisation durch alle Altersklassen zieht, ausgenommen der jüngsten Unterteilung (0-10. Lebensjahr), welche 3 Fälle umfasst, wobei sich einer davon in den Hand- und Fußknochen wieder fand, die anderen beiden stammnah in den Rippen.

Die nächstältere Gruppe (11.-15. Lebensjahr) mit 7 Fällen lässt ein ähnliches Muster wie in der vorigen Gruppe erkennen (1 Fall in Hand- und Fußknochen, 2 im Stamm), jedoch werden zusätzlich zwei dem Schädelknochen zugeschrieben , sowie ein Fall dem Femur.

17 Fälle beinhaltet die 3. Gruppe (16.-20.Lebensjahr) - 7 davon alleine im Schädelknochen. Dies ist nicht nur die häufigste Lokalisation innerhalb dieser Alterbegrenzung, sondern auch das höchste Vorkommen im Schädelknochen innerhalb

aller Altersgruppen. 6 Fälle fanden sich zudem in den langen Röhrenknochen, sowie jeweils 2 in Stamm und Becken, sowie 2 in den kleinen Hand- und Fußknochen.

Die „älteste“ Gruppe (21.-25 Lebensjahr) ist mit 19 Patienten die fallstärkste. Die Hauptlokalisation stellen mit 9 Fällen die langen Röhrenknochen dar (jeweils 4 im Femur und Tibia, sowie einer in der Fibula). Diese Klasse (oranger Balken) waren bis auf den Humerus in jeglichem Lokalisationsbereich vertreten, in der Fibula bestritten sie sogar einzig und allein das Vorkommen.

3.1.3 Lage in langen Röhrenknochen

Die häufigste Lokalisation innerhalb der langen Röhrenknochen war die für das Chondrosarkom typische Metaphyse. Als einzige Ausnahme stellt sich die Fibula mit zwei Fällen dar, worin sich der Tumor ausschließlich (und somit mehrheitlich) diaphysär entwickelte.

Diaphysäre Geschwülste fanden sich trotzdem im Femur mit 14,3%, sowie in der Tibia mit 40%. Die Chondrosarkome in den Röhrenknochen der oberen Extremität waren interessanterweise ausschließlich metaphysär.

Kein Tumor wurde in folgenden Lokalisationen aufgefunden: Humerus und Radius diaphysär, sowie Fibula metaphysär.

	Diaphyse (%)	Metaphyse (%)
Femur, n=19	14,3	85,7
Humerus, n=4	-	100
Tibia, n=10	40	60
Fibula, n=2	100	-
Radius, n=2	-	100

Tab. 3-2: genauere Lokalisation im Knochen bei der Gruppe unter 25Jahre

3.1.4 Makroskopie

Anhand der folgenden Abbildungen lässt sich nachvollziehen, wie sich die Ausbreitung des Tumors in den verschiedenen Gradingstadien verhält.

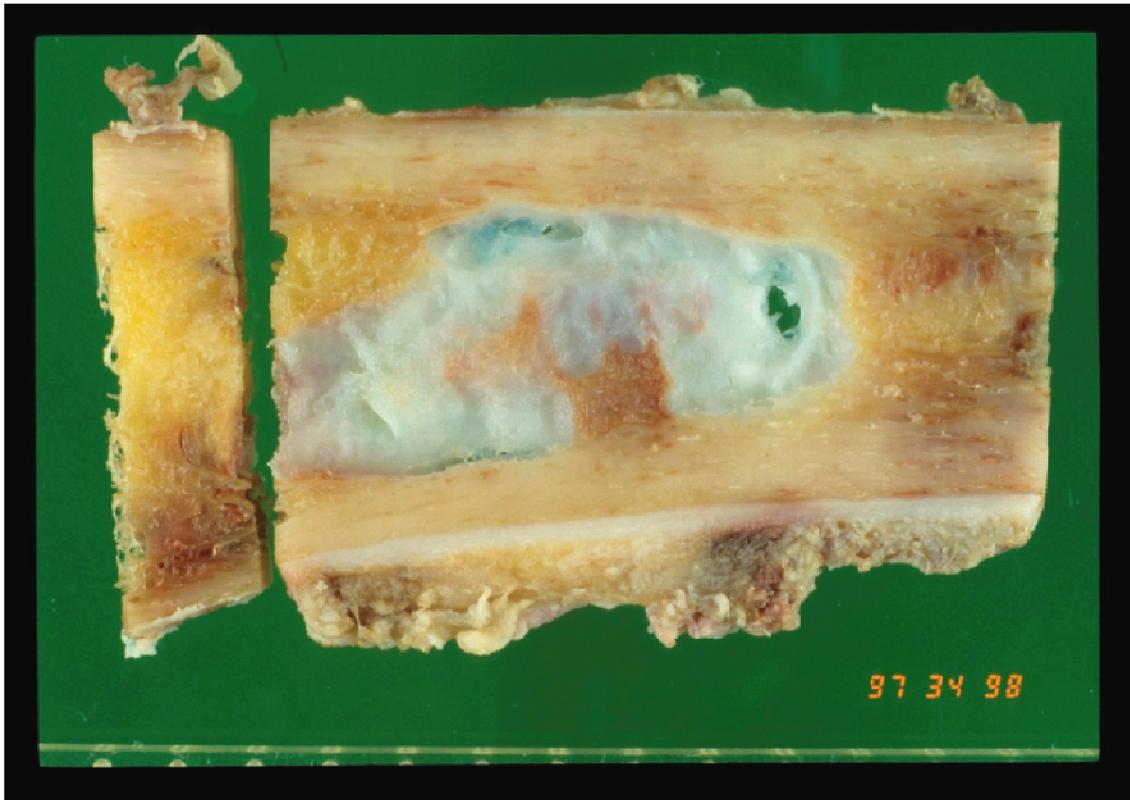


Abb.3-2: Gradingstufe G1, makroskopisches Resektionspräparat eines proximalen Femurs eines 9-jährigen Mädchens

In Abb. 3-2, einem Resektionspräparat des Femurs einer 9jährigen Patientin, erkennt man, dass das Chondrosarkom G1 sich zwar im Markraum lobulär ausbreitet und dort auch destruktiv wächst, die Kortikalis jedoch auf den ersten Blick verschont und somit kein extraossärer Anteil zu erwarten ist. Das Tumorwachstum hat im distalen Drittel eine Kortikalisverdickung hervorgerufen. Das grauglasig glänzende Tumorknorpelgewebe liegt zentral im Knochen und nimmt nahezu den gesamten Markraum ein. In einigen Bereichen ist das ursprüngliche Knochenmark infiltrativ umwachsen worden. Die anderen begrenzenden Seiten stellen sich eher als verdickt dar, besonders distal des Tumors (zur rechten Bildhälfte hin) ist der Markraum stark eingengt

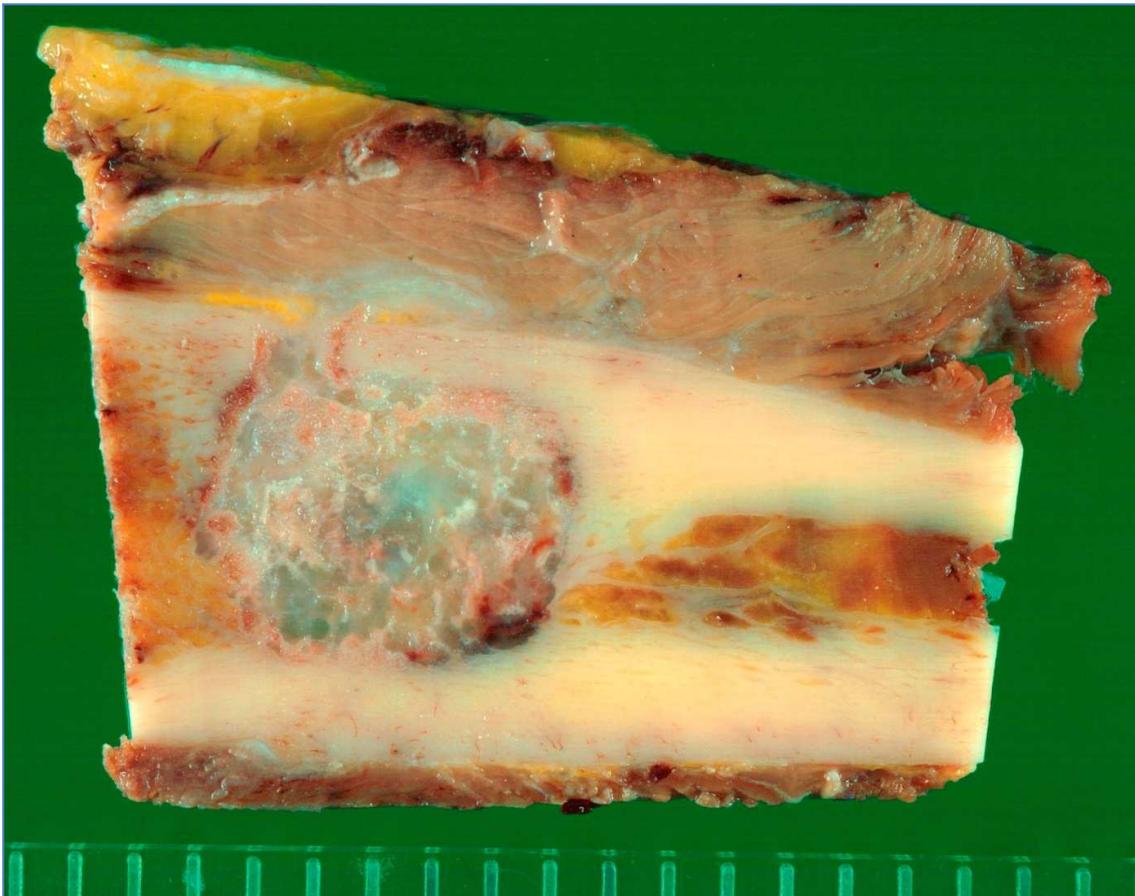


Abb.3-3:Gradingstufe G2, makroskopisches Resektionspräparat einer 23-jährigen Patientin, proximaler Femur

Abb. 3-3 zeigt ein Chondrosarkom G2 in einem Femurresektat einer 23jährigen Patientin. Neben verbleibendem ursprünglichem Knochenmark lassen sich Verkalkungen sowie stippenförmige Einblutungen festmachen.

Betrachtet man den restlichen Markraum so fallen einem mehrere Eigenheiten auf: Durch die Infiltration ist die Kortikalis an einer tumorbegrenzenden Seite ausgedünnt. In einem Röntgenbild wäre das Korrelat hierzu das typische 'Scalloping', ein endostales zwiebelschalenförmiges Ausschälen der Kortikalis. Dort kann man unschwer den Durchbruch durch die Kortikalis und den beginnenden extraossären Anteil ins anliegende Muskelgewebe erkennen. Dies ist ein deutliches Zeichen aggressiveren Wachstums.

Die übrigen begrenzenden Seiten stellen sich eher als verdickt dar, besonders distal des Tumors (zur rechten Bildhälfte hin) ist der Markraum stark eingengt.



Abb. 3-4: Gradingstufe G3; Resektionspräparat der 7. Rippe eines zweijährigen Jungen

Der einzige G3 –Fall dieser Studie stammt von einem 2jährigen Jungen und war an einer Rippe lokalisiert. Das Resektionspräparat in Abb. 3-4 lässt nur noch schwer eine Rippe erahnen, da die gesamte Schnittfläche mit knotig aufgebautem, glasigem Neoplasiegewebe durchsetzt ist, welches ebenfalls Blutungen und Nekrosen enthält. Der riesige extraossäre Anteil hat die ursprüngliche Form völlig zerstört. Die Kortikalis ist weitgehend destruiert und es ragen große, wulstige Knoten bis weit in das umliegende Gewebe hinein, was sich auch durch die Kontaktradiographie verifizieren lässt (Abb.3-7),

Da das Ausmaß der Weichteilinfiltration im Vergleich zum vorigen G2 Tumor immens ist, und bezieht man das Alter des Patienten mit ein, so lässt sich makroskopisch anhand dessen das Potential der Aggressivität des Tumors ins Verhältnis setzen.

3.1.5 Radiologische Morphologie

Das Chondrosarkom stellt sich auf konventionellen Röntgenbildern als destruktive Region dar. Das autochtone mineralisierte Knochengewebe wird zerstört. Charakteristischerweise kommt es im tumorösen Knorpelgewebe zu fokalen dystrophischen Verkalkungen, Nekrosen sowie Einblutungen.

Röntgenologisch dominiert ihre Morphologie einerseits durch die lobulierten, osteolytischen Aufhellungen, andererseits durch fleckenförmige Verkalkungen. Die typische chondroide Matrix mit ihren Kalzifizierungen zeigt sich im konventionellen Röntgenbild von „popcornartiger“ Struktur, besser noch beurteilbar durch computergesteuerte Schichtbildaufnahmen (CT). Bei sehr starker Verkalkung, häufig bei Tumoren guter Differenziertheit, kann sich der Tumor sogar als kompakte kalkdichte Masse innerhalb der destruierten Spongiosa darstellen.

Die Ausbreitung der Chondrosarkome erfolgt innerhalb der Röhrenknochen primär intramedullär. Bei einem peripheren Auftreten ist die Wahrscheinlichkeit einer sekundären Läsion oder einer anderen Entität (z.B. Osteochondrom) höher. Die Kortikalis kann eventuell von innen zwiebelschalenförmig verschmälert (sog. Scalloping) oder sogar aufgetrieben sein. Ein frühes Durchbrechen und Metastasieren ist für diese Tumoren in G1 und G2 zwar nicht typisch, so können sie jedoch in diesem speziellen Falle das umliegende Weichgewebe infiltrieren und einen extraossären Anteil schaffen.

Eine Diagnose des Chondrosarkoms durch eine normale Röntgenaufnahme in zwei Ebenen ist zwar möglich, so bietet das MRT jedoch zusätzlich Darstellungen der Weichteile und eine Abklärung der lokalen Tumorausdehnung, sowie die Beziehung zu Nachbarstrukturen, z.B. den Gefäßen und Nerven. Dabei achtet man besonders auf das typische „ Salz- und Pfeffer-Muster“ bei chondroiden Geschwülsten („rings and arcs“ [25]). Das CT andererseits besticht durch den Vorteil, bei der Darstellung die kortikalen Knochenstrukturen besonders hervorzuheben.

31 der 49 Patienten verfügten zusätzlich über radiologisches Material, bestehend entweder vollständig oder teilweise aus Röntgen-, CT- und MRT-Bildern sowie

Kontaktradiographien, die von dem jeweiligen Resektionspräparat vor dem Zuschneiden angefertigt werden.

Die vier Beispielabbildungen (Abb.3-5 bis 3-8) korrelieren mit den makroskopischen Bildern von 3.1.4. Wie zuvor schon beschrieben sind auch hier die verschiedenen Stufen des Gradings dargestellt.

	Röhrenknochen	Hand-& Fußknochen	Platte Knochen
Periostreaktion	100%	75%	70%
Scalloping	62,5%	-	
Verkalkungen	64,5%	100%	72,5%
Extraossärer Anteil	10,5%	57%	62,5%

Tab.3-3: Untersuchte Merkmale des radiologischen Materials; Röhrenknochen n=37, Hand-Fußknochen n=10, Platte Knochen und Wirbelsäule n=22, Angaben in %

In Tabelle 3-3 sind die häufigsten radiologischen Zeichen wie Periostreaktion, Scalloping, Verkalkungen sowie extraossäre Anteile ins Verhältnis zu den unterschiedlichen Knochenarten gesetzt worden.

Dabei zeigte sich, dass Periostreaktionen, Ausdruck eines intraossären Prozesses, das Merkmal mit dem höchsten Vorkommen war. 100% der Röhrenknochen besaßen jenes, wogegen Hand- und Fußknochen, sowie platte Knochen es nur in jeweils 75% bzw. 70% der Fälle zeigten.

Verkalkungen können als langsames Tumorwachstum gedeutet werden und sind daher niedrigeren Malignitätsstufen zugeordnet. Dieses fand sich bei allen Tumoren der Hand- und Fußknochen. Röhrenknochen verzeichneten für dieses Kriterium 64,5% und platte Knochen 72,5%.

Ein extraossärer Anteil mit Durchbruch durch die Kortikalis ist oftmals bei aggressiveren Tumoren höherer Malignitätsstufen zu beobachten. Eine Bewertung kann allerdings nie alleine durch das Vorhandensein gestellt werden, sondern muss immer in Verbindung mit Histologie diagnostiziert werden.

Es zeigt sich, dass dieses Kriterium sich häufiger bei Nicht-Röhrenknochen fand. 10,5% von extraossären Vorkommnissen verzeichnen die Röhrenknochen, während der Anteil bei den restlichen Skelettanteilen deutlich über 50% lag.

Scalloping (62,5%) lässt sich primär nur bei langen Röhrenknochen beurteilen, da man dort radiologisch gut den Markraum von der Kortikalis abgrenzen kann und sich somit eine Veränderung beobachten lässt.

3.1.5.1 Darstellung der Gradingstufen anhand von Beispielen

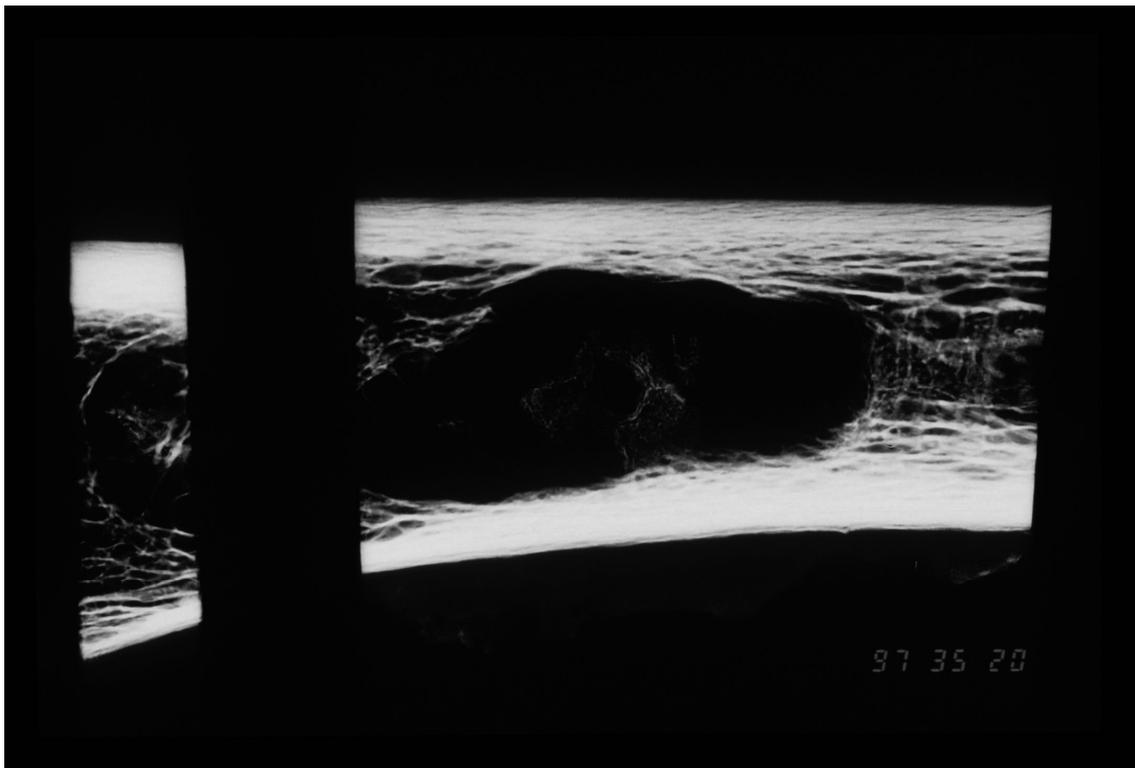


Abb.3-5: G1 Kontaktradiographie, Korrelat zur Abb. 3-2

Abb.3-5 ist eine Kontaktradiographie eines **G1** Tumors. Verkalkungen innerhalb des Tumors sind in diesem Beispiel rar, lediglich im Zentrum des Knorpels zeigt sich schwacher Schatten. Es dominieren große lytische Areale, die nach distal scharf begrenzt, nach proximal etwas unschärfer wirkt (Übergang zwischen beiden

Schnittflächen). Die Kortikalisverdickung zeigt sich zum Bildunterrand stärker als auf der gegenüberliegenden Seite.



Abb.3-6: G2 konventionelles Röntgenbild, Korrelat zur Abb. 3-3

Abb.3-6 ist ein konventionelles Röntgen sowie Abb.3-7 die dazugehörige Kontaktradiographie eines **G2** Tumors. Die gesamte Femurmetaphyse zeigt großflächige Osteolysen mit fleckigen und strähnigen Verdichtungen, die für eine Verkalkung der neoplastischen Knorpelmasse sprechen und bis in die angrenzende Diaphyse hineinreichen. Der Tumor liegt zentral im Knochen und hat den gesamten Markraum eingenommen. Nach lateral ist die Kortikalis ausgedünnter als medial. Durch den mittig gelegenen Tumor ist die proximale Metaphyse etwas aufgetrieben. Periostreaktionen sind spärlich an der medialen Seite wahrnehmbar.

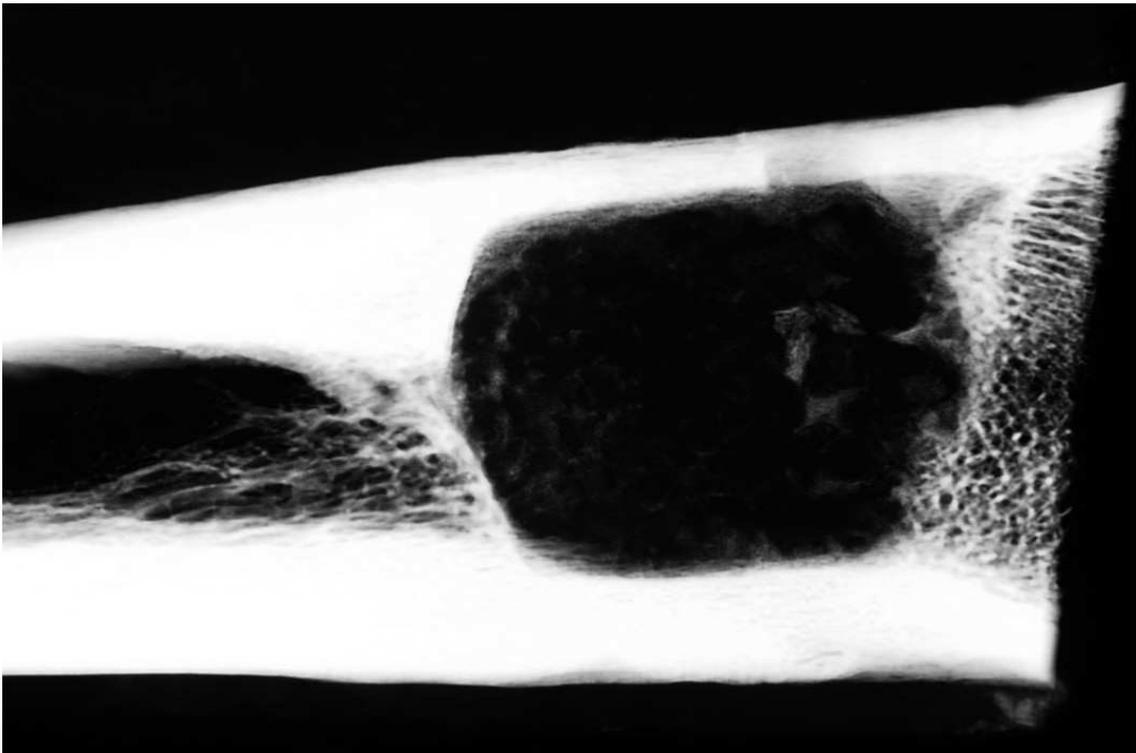


Abb.3-7: G2 Kontaktradiographie, Korrelat zu Abb. 3-6 und Abb. 3-3

Wie in 3.1.4 beschrieb die Makroskopie einen Kortikalisdurchbruch mit extraossärem Anteil, der sich radiographisch schwieriger verifizieren ließ. Trotzdem erkennt man hier gut den Zustand aus Arrosion und Verdickung der Kortikalis, was Reaktionen auf die Expansion des Tumors sind. Von zentral aus gewachsen, lässt sich die ursprüngliche Spongiosa nur noch durch die mottenfraßähnlichen Osteolysen erahnen und doch ist der Übergang zum normalen Knochengewebe scharf und gut zu differenzieren.

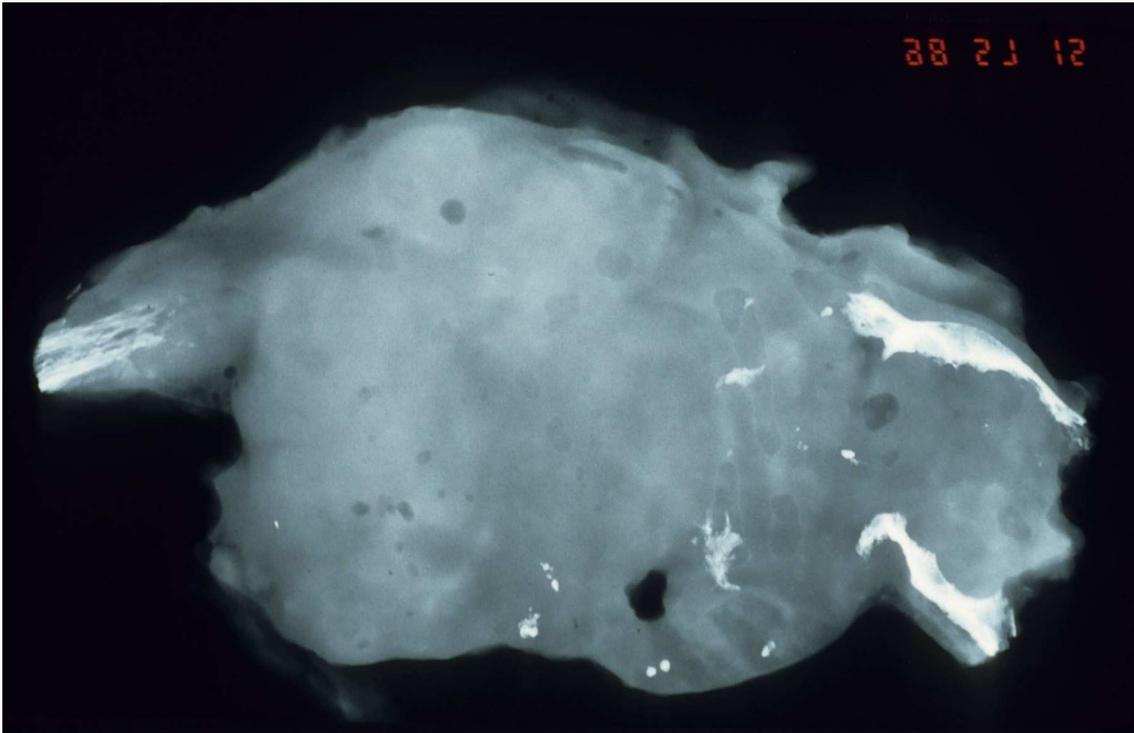


Abb.3-8: Kontaktradiographie G3, Korrelat zu Abb. 3-4

Abb. 3-8 ist ebenfalls eine Kontaktradiographie des makroskopischen Bildes 3-4. Wie schon vermutet lässt sich die originäre Form des Knochens durch das massige Wachstum Tumors kaum mehr ausmachen. Auch hier sieht man einzelne Verkalkungen, sowie versprengtes ursprüngliches Knochengewebe. Das Tumorknorpelgewebe zeigt den typischen lobulierten und wolkigen Aufbau mit vereinzelt Lysen.

Die Kortikalis der Rippe ist völlig vom Tumor durchsetzt und lässt sich gegenüber der Markhöhle nicht mehr abgrenzen.

3.1.6 Histologie

Das Chondrosarkom besteht aus knotig untergliederten, blasig und gelappten Tumorkonglomeraten, durchzogen von bindegewebigen Septen, die sich histologisch durch ein unterschiedlich zellreiches, unreifes Knorpelgewebe mit fleckenförmiger Verkalkung darstellen können, wobei auch Nekrosen und Blutungen nicht selten vorkommen.

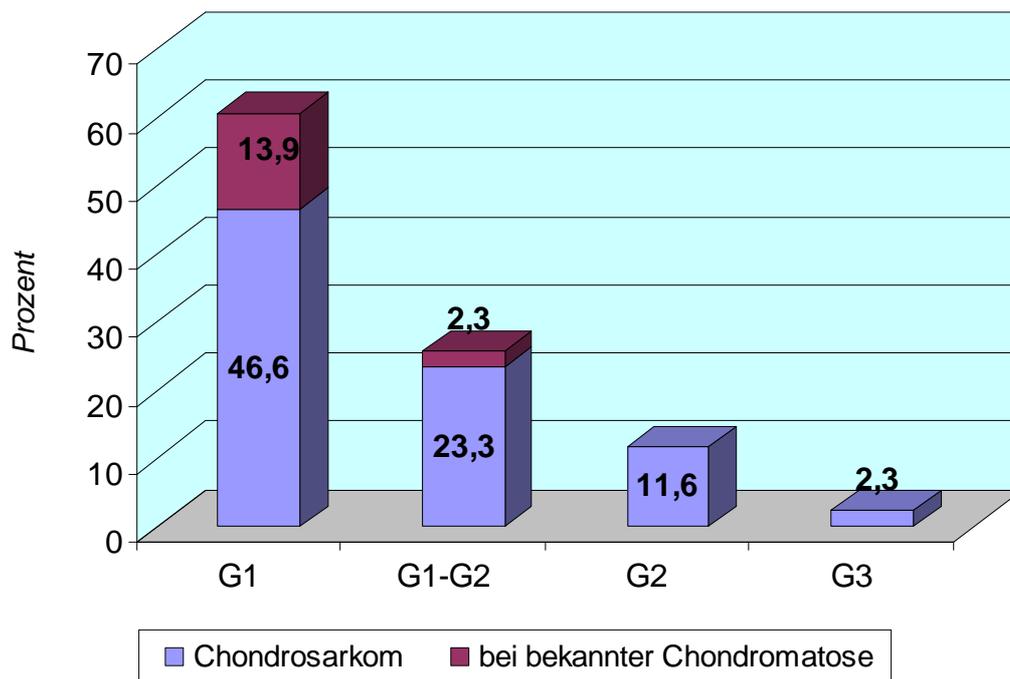


Diagramm 3-2: Gradingverteilung innerhalb der Chondrosarkompatienten unter 25 Jahre

Nach dem nochmaligen Durchsichten und Befunden aller histologischen Schnitte im Sinne der Welkerling-Klassifikation (Tab. 3-4) [23] ergab sich eine Gradingverteilung wie im Diagramm 3-4 dargestellt.

Diese sieht vor, dass mit aufsteigender Malignität, die Anzahl vergrößerter Zellkerne zunimmt. Während sie in G1 nur teilweise verstreut sind, findet man in G2 ganze Areale bis hin zu G3 mit deutlichen Kernpolymorphien.

Ebenso ansteigende Tendenzen zeigt im Allgemeinen das Kriterium Zelldichte sowie das Auftreten von Doppel- und Riesenkernen.

Bei der Chromatindichte gilt der Grundsatz, dass je lockerer und aufgeworfener sich die Kerne darstellen, desto maligner ist der Charakter des Tumors.

Sichtbare Mitosen in einem Tumorgewebe sind meistens ein prognostisches ungünstiges Zeichen, da sie für eine hohe Teilungsrate und somit schnelles Wachstum sprechen.

G1-Stufen des Chondrosarkoms sind langsam wachsende Tumoren, weswegen Mitosen in dieser Stufe fast nie beobachtet werden. Selbst in G3 sind nicht immer leicht zu finden.

	Grading des klassischen Chondrosarkoms nach Welkerling et al. [23]		
	G1	G2	G3
<i>Zelldichte</i>	niedrig- mittel	mittel	hoch
<i>Vergrößerte Zellkerne</i>	teilweise	Areale in der Peripherie	deutliche Kernpolymorphien
<i>Chromatindichte</i>	Klein, isomorph, chromatindicht	aufgelockert	unterschiedlich: pyknotisch bis blasig aufgeworfen
<i>Doppelkerne</i>	70%	fast immer (93%)	immer
<i>Riesenkerne</i>	-	48%	sehr selten
<i>Mitosen</i>	-	immer nachweisbar	selten

Tab.3-4: Gradingkriterien der Histologie nach Welkerling et al. [23]

Insgesamt 60,5% wurden als **G1** Tumor eingestuft, wovon allerdings 13,9% eine bekannte Enchondromatose haben. Diese Stufe des Gradings macht den größten Anteil aus. Die histologische Morphologie der Gruppe besteht aus Knorpelzellen, die zwar ungleichmäßig und dicht zusammen liegen, jedoch innerhalb der hyalinen Grundsubstanz gut voneinander abzugrenzen sind (Abb. 3-9).

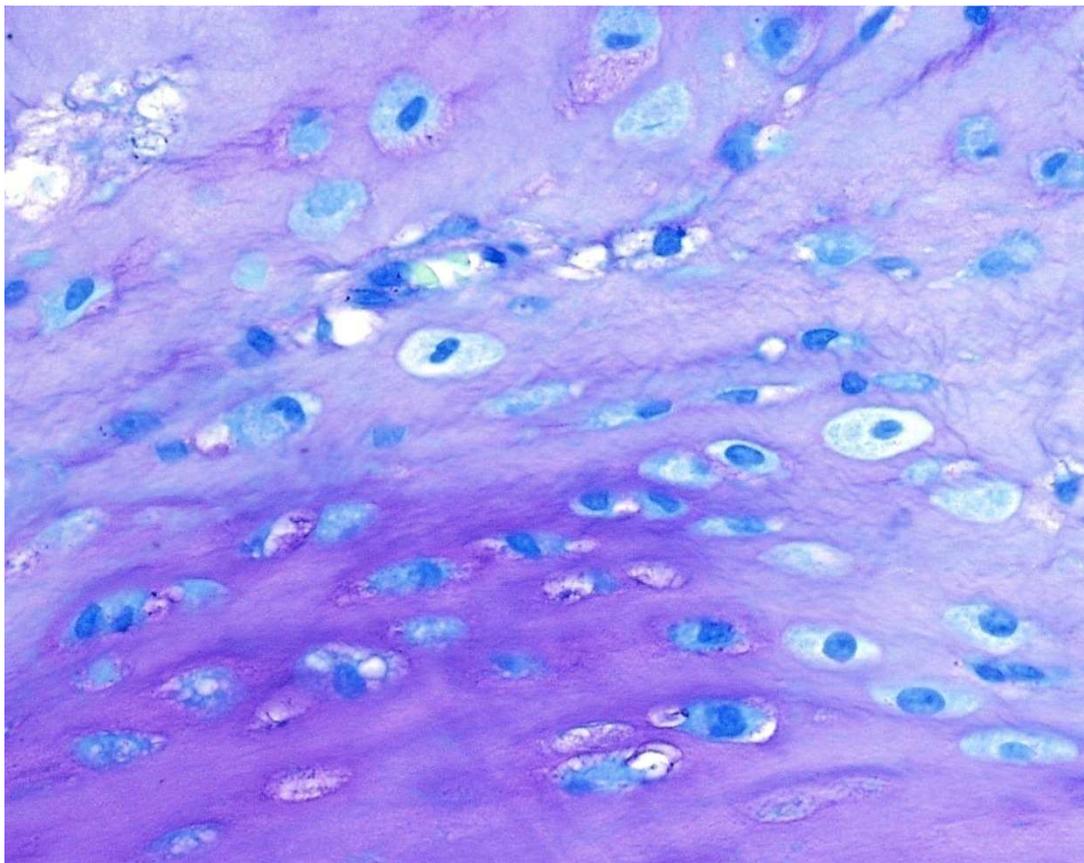


Abb.3-9: Chondrosarkom G1, HE, Orginalvergrößerung 150fach

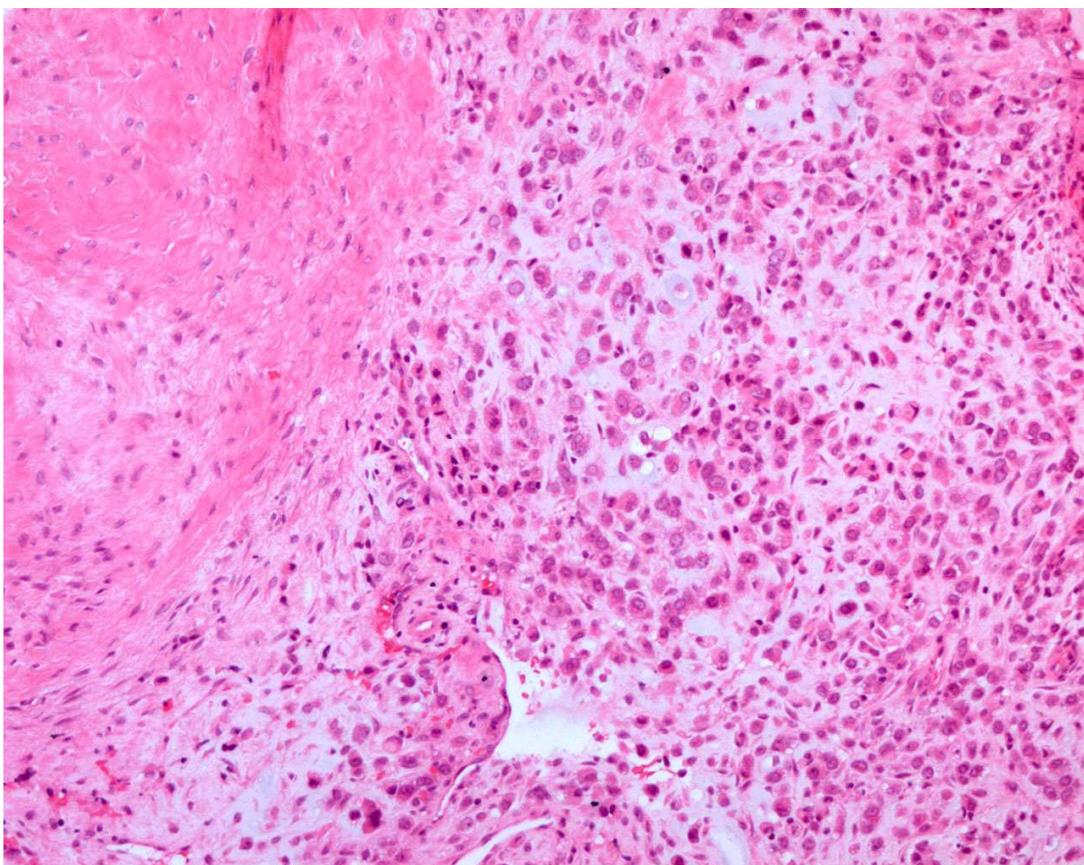


Abb. 3-10: Chondrosarkom G1-G2, HE, Orginalvergrößerung 75fach

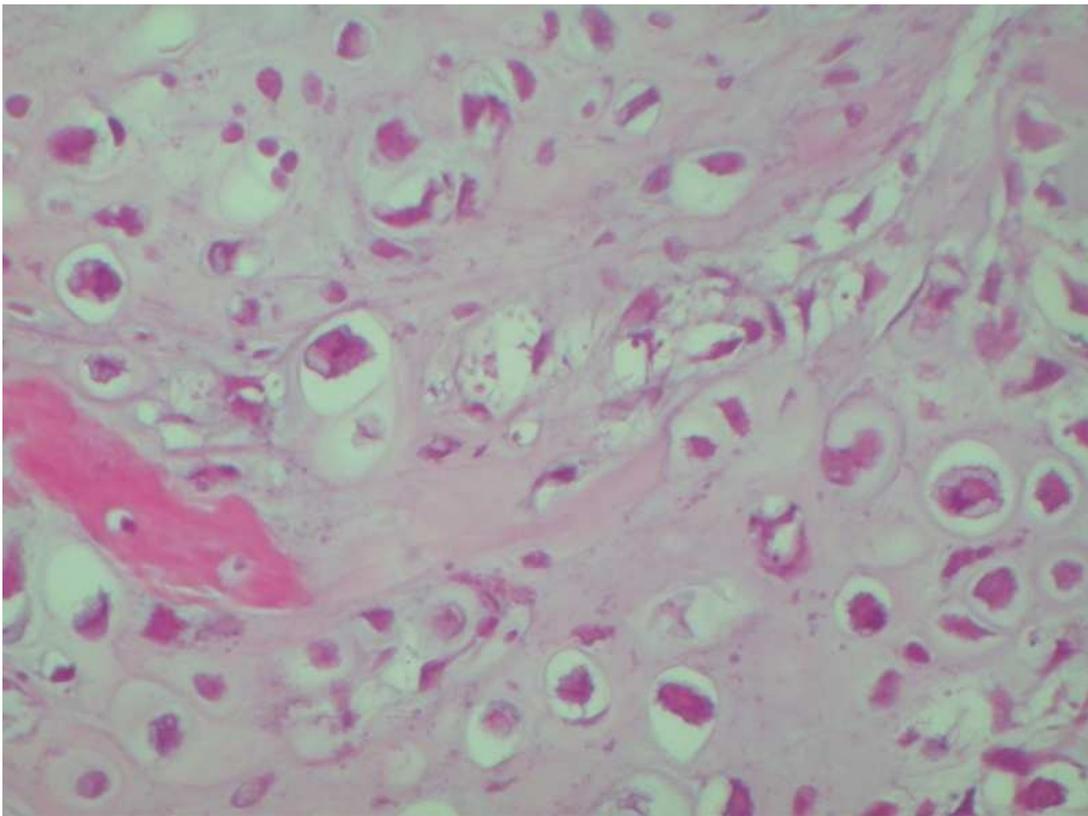


Abb. 3-11: Chondrosarkom G2, HE, Originalvergrößerung 150fach

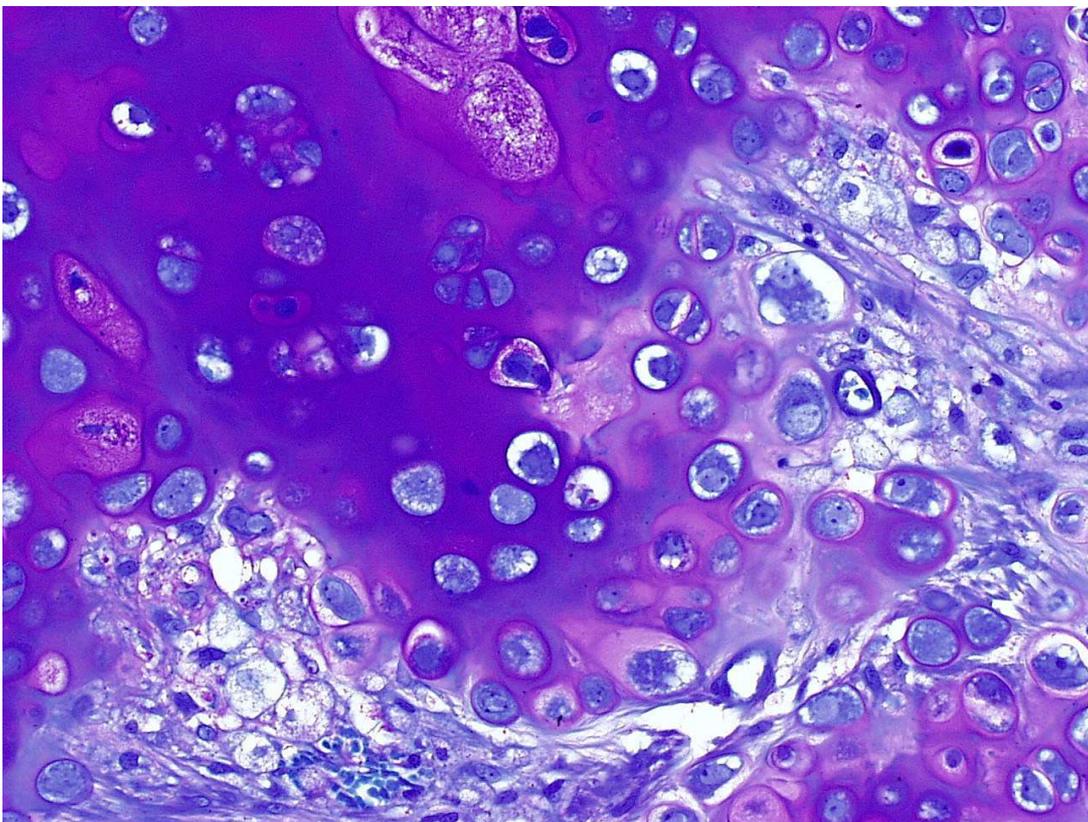


Abb.3-12: Chondrosarkom G3, Giemsa, Originalvergrößerung 100fach

Insgesamt 60,5% wurden als **G1** Tumor eingestuft, wovon allerdings 13,9% eine bekannte Enchondromatose haben. Diese Stufe des Gradings macht den größten Anteil aus. Die histologische Morphologie der Gruppe besteht aus Knorpelzellen, die zwar ungleichmäßig und dicht zusammen liegen, jedoch innerhalb der hyalinen Grundsubstanz gut voneinander abzugrenzen sind (Abb. 3-9).

Das Zytoplasma und Zelldichte ist mäßig bis gering mit kleinen, fast pyknotischen Zellkernen. Doppelkerne sind häufig zu finden, dagegen fehlen Riesenkern und Mitosen. In fast jedem Präparat ließ sich eingeschlossener originärer Knochen finden, was als eines der sicheren Diagnosekriterien gehandhabt wird.

Das Erstellen der Zwischenstufe **G1-G2** war nötig, da einige Geschwülste G1-sowie G2-Areale aufweisen und schwierig zu klassifizieren waren. Sie machten 28,1% an Gesamt aus. Eine Chondromatose-Erkrankung lag bei 2,3% der G1-G2 Geschwülste vor.

In den meisten dieser Tumoren dominierten G1-Anteile, differenzierte sich aber durch relativ scharf abgrenzbare Areale höherer Zellularität und Pleomorphie eines G2-Tumors (Abb. 3-10).

11,6% von allen Chondrosarkomen machen die Tumoren der Klasse **G2** aus. Man erkennt nun eine stärkere Unregelmäßigkeit innerhalb der Verteilung, in der Tumorzellen häufig als Gruppen vorkommen (Abb. 3-11). Die Zellgrenzen sind nun verwaschener. Die Kerne nehmen eine Vielfalt von Formen an: sei es rundlich und isomorph, blasig aufgeworfen oder mit ausgezogenen Zelleiber. Vergrößerte Zellkerne, mit aufgelockertem Chromatin lokalisierten sich meist in der Peripherie. Doppelkerne sind in diesen Stufen fast immer festzustellen. Vereinzelt Mitosen als Zeichen eines schnellen und malignen Wachstums können nun beobachtet werden, meistens in einem großen Ballungszentrum großer „aktiver“ Zellkerne.

Lediglich einen Fall, umgerechnet 2,3% war ein **G3**-Chondrosarkom. Dieser Patient, wozu Abb. 3-12 sowie Abb.3-8 gehören, kann insofern als Sonderfall aufgefasst werden, da er beim Auftreten des Tumors sehr jung war (2 Jahre). Histologisch bestach dieser Tumor weiterhin teils durch Bereiche kleiner, „ruhender“ Kerne und teils durch

Areale deutlicher Kernpolymorphie mit blasig aufgeworfenem Chromatingerüst, die zum Teil bizarre Zellvereinigungen untereinander zeigten.

Die dazu passende Abb.3-12 macht klar, dass Riesenzellen zu dieser Stufe des Chondrosarkoms ebenfalls dazugehören. Mitosen sind immer noch selten und Doppelkerne wie schon bei dem Tumor zuvor fast immer vorhanden.

3.2 Enchondromatosen

WHO-Definition:

Bei der Enchondromatose handelt es sich um eine nicht erbliche Entwicklungsstörung des Skeletts, bei der in den Metaphysen und Diaphysen verschiedener Knochen multiple Enchondrome entstehen können.

3.2.1 Klassisches Chondrosarkom bei bekannter Enchondromatose

Da Enchondromatosen Syndrome wie das Mafucci-Syndrom oder M.Ollier beinhalten und diese ebenfalls Bestand dieser Studie sind, fanden sich beim Durcharbeiten 7 Fälle von klassischem Chondrosarkom bei bekannter Chondromatose, was mit 14% dem Anteil an der juvenilen Chondrosarkom-Gruppe entspricht. Das Durchschnittsalter betrug hier 21 Jahre mit einem Median von 23.

Das Geschlechterverhältnis war mit vier männlichen und drei weiblichen Patienten annähernd gleich (m:w, 1:1,3).

Der Schweregrad der Tumoren überschritt nie G1, bis auf einen, der teilweise G2-Areale aufwies und somit als G1-G2 eingestuft wurde.

5 der 7 Fälle hatten ihre Lokalisation in den langen Röhrenknochen (3mal Femur, einmal Tibia, einmal Radius) ein Tumor war in Schädelbasis, sowie einer im Becken.

Übersicht der Patienten mit Enchondromatose					
<i>Fallnummer</i>	<i>Alter</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Grad</i>	<i>Art</i>
1	23	m	Becken	G1	Enchondromatose
2	24	m	Femur	G1	Enchondromatose
3	24	w	Femur	G1	M.Ollier
4	14	m	Radius	G1	Enchondromatose
5	23	m	Tibia	G1-G2	M.Ollier
6	16	w	Femur	G1	Enchondromatose
7	24	w	Schädelbasis	G1	Mafucci-Syndrom

Tab.3-5: Übersicht

Gesamtüberblick					
Gruppe	% von gesamt n	Altersspektrum	Durchschnitts- alter	Median	Geschlechter- verteilung (m:w)
<25 Lebensjahren	13,5	14-24	21	23	1:0,8

Tab.3-6: Auswertung der Gruppe der Enchondromatosen.

Von den 7 Fällen, gab es zu dreien genauere Angaben über ihre Enchondromatose. Zwei hatten einen Morbus Ollier, eine Patientin ein Mafucci-Syndrom. Die restlichen 4 konnten aufgrund der fehlenden klinischen Angaben nicht näher bestimmt werden.



Abb.3-13: Röntgenbild einer Patientin, 23 Jahre, mit bekannter Enchondromatose. Biopsiertes Chondrosarkom am Trochanter des Femurs. An der Symphyse im Os pubis zeigt sich eine weitere Knorpelgeschwulst.

3.3 Vergleichende Analysen

Für ein besseres Unterscheiden und eventuell für ein leichteres Entscheiden beim Erstellen einer Diagnose wird unsere bisher untersuchte Gruppe verglichen mit:

- 1.) dem konventionellen Chondrosarkom in einer Gruppe ab 50 Jahren
- 2.) dem Enchondrom in einer Gruppe unter 25 Jahren
- 3.) dem chondroblastischem Osteosarkom, ebenfalls Gruppierung unter 25 Jahre

3.3.1 Chondrosarkom <25 Jahre versus Chondrosarkom >50 Jahre

3.3.1.1 Alter, Median und Geschlechterverteilung

Aus diesem Vergleich, wie in Tab.3-7 dargestellt, zeigt sich der Anteil an allen im Hamburger Institut für Osteopathologie seit 1979 registrierten Chondrosarkome (n=636) recht unterschiedlich.

Die Gruppe der unter 25jährigen machte lediglich 7,7% der Gesamtanzahl aus, während die Vergleichsgruppe mit 55,8% deutlich die Mehrheit vertritt. Die übrigen 37,5 % verteilten sich in der Altersklasse dazwischen (26-49 Jahre) und wurden für diese Studie nicht verwendet.

Das Durchschnittsalter korrelierte bei der jüngeren Gruppe mit dem Median (Durchschnittsalter 19, Median 20), wogegen bei der älteren Vergleichsgruppe der Median mit 63 Jahren vom Durchschnittsalter um 4 Jahre abwich, was ein Zeichen für eine größere Population innerhalb der älteren Dekaden ist (6.-8. Lebensjahrzehnt).

55,8% des Chondrosarkom-Gesamtbestandes entfällt auf die Vergleichsgruppe der über 50jährigen. Das Durchschnittsalter hier betrug 59 Jahre bei einem Median von 63 im einem Bereich von 50- 97 Jahren.

Bei der Geschlechterverteilung sind keine nennenswerten Unterschiede zu bemerken. Während bei den über 50jährigen ein ausgeglichenes Verhältnis von 1:1 besteht, existiert bei den jüngeren ein leichtes Ungleichgewicht zur männlichen Seite hin (m:w 1:0,8).

Übersicht Alter und Geschlecht innerhalb der Chondrosarkom-Gruppen					
Gruppe	% von gesamt n	Altersspektrum	Durchschnitts- alter	Durchschnitts median	Geschlechter- verteilung (m:w)
<25 Lebensjahren	7,7	2 - 25	19	20	1:0,8
>50 Lebensjahren	55,8	50 - 97	59	63	1:1

Tab. 3-7: Übersicht

3.3.1.2 Lokalisation

Anhand von Diagramm 3-3, welches alle zu vergleichenden Gruppen in Beziehung setzt, erkennt man hier besonders schön die herausragende Stellung des juvenilen Chondrosarkoms in der Schädelbasis-Lokalisation mit 34,7%. Nur wenige Prozentpunkte mehr (36,7%) sind die Röhrenknochen die häufigste Lokalisation, wie schon im Abschnitt 3.1 erläutert.

Bei den über 50jährigen ist diese ebenfalls die am meisten vorkommende Lokalisation (46%), gefolgt vom Stamm (mit 35,4%), Hand- und Fußknochen (14,8%) und zu letzt mit lediglich 3,8% die Schädelbasis.

Wäre nicht der gravierende Unterschied in der Schädelbasis, so könnte man sagen, dass beide Altersgruppen innerhalb der Lokalisationen Stamm, lange Röhrenknochen, sowie Hand- und Fußknochen zueinander im Verhältnis stehen.

Genauer untersucht ergab das Femur mit 21,9% die bevorzugte Stelle der Patienten aus der älteren Gruppe, gefolgt von dem Becken mit 14,5% und am dritthäufigsten der Humerus mit 11%.

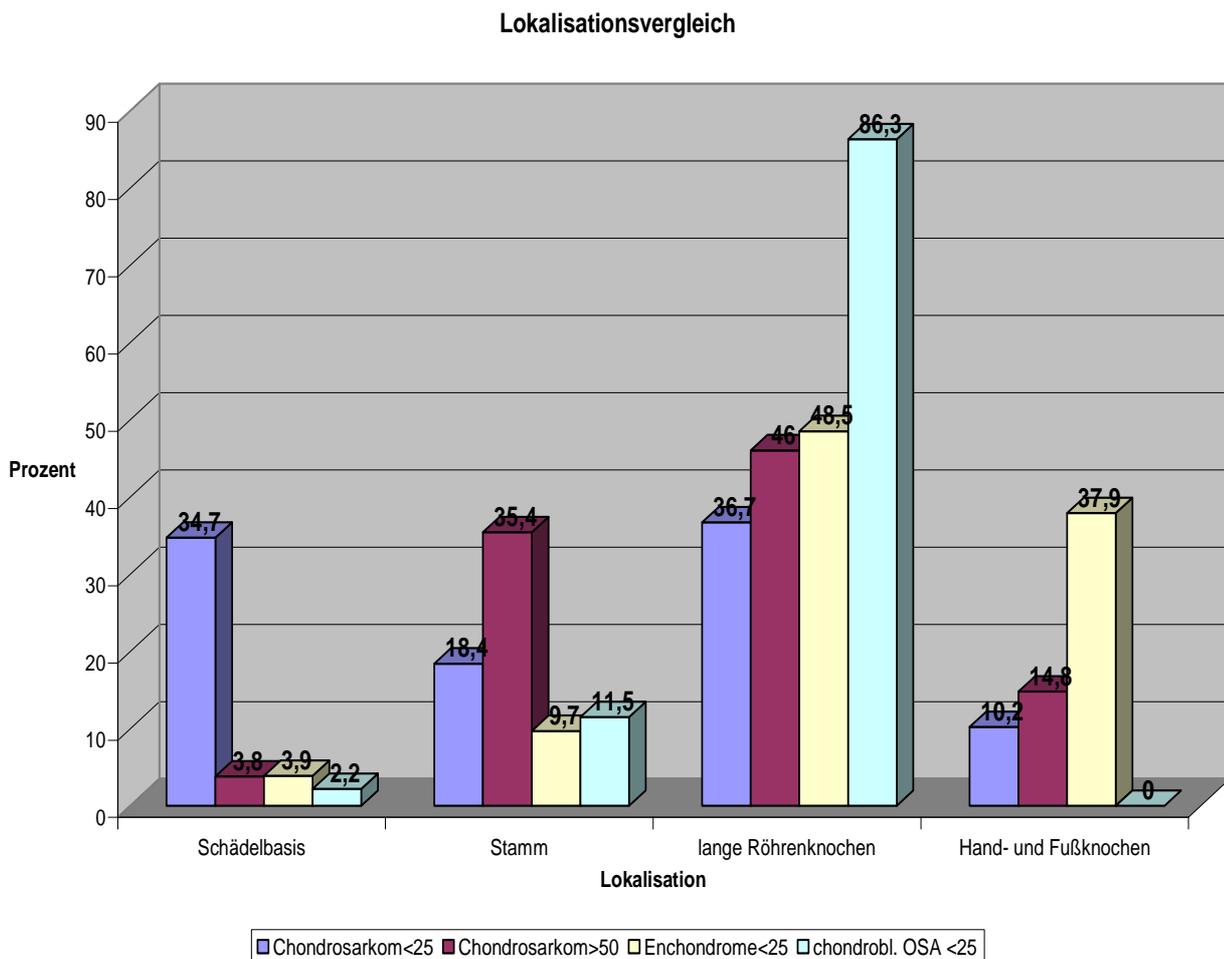


Diagramm 3-3: Lokalisationsvergleich innerhalb der Gruppen

3.3.1.3 Analyse der Röhrenknochen

Die Metaphyse war in beiden Kollektiven zwar mit unterschiedlicher Gewichtung, jedoch deutlich mehr als die Diaphyse betroffen. So zeigte sich bei der jungen Gruppe im Femur eine größere Affinität zur Metaphyse (<25→ 86,7%, >50→ 68%). Bei der Tibia hingegen wies die ältere Gruppe das stärkere metaphysäre Auftreten auf (<25→ 60%, >50→ 90%).

Im Radius sowie in der Fibula waren die Ergebnisse mit 100% entgegengesetzt. Während sich die Tumoren in der juvenilen Gruppe in der Fibula mit 100% ausschließlich diaphysär entwickelten und im Radius ebenfalls mit 100% nur

metaphysär, war dies bei der Vergleichsgruppe der über 50jährigen genau umgekehrt der Fall.

Ulnare Tumoren gab es bei der jungen Gruppe nicht, dagegen auch hier mit einer Präsenz von 100% eine reine metaphysäre Entwicklung bei den älteren Patienten. Tumoren des Humerus wurden von beiden Gruppen fast ausschließlich metaphysär gebildet, lediglich bei der älteren Gruppe, waren es 2,6% der Patienten, bei denen die Geschwulst diaphysär lag.

Lokalisation der Tumore in Röhrenknochen innerhalb der verschiedenen Gruppen					
		Chondrosarkom <25Jahre n=49	Chondrosarkom >50Jahre n=346	Enchondrom <25Jahre n=190	chondrobl. OSA <25Jahre n=139
Femur	metaphys.	85,7	68	84,2	14,7
	diaphysär	14,3	32	5,8	85,3
Humerus	metaphys	100	97,4	88,9	100
	diaphysär	-	2,6	11,1	-
Tibia	metaphys	60	90	72,2	81,8
	diaphysär	40	10	28,8	8,2
Fibula	metaphys	-	100	100	100
	diaphysär	100	-	-	-
Radius	metaphys	100	-	-	-
	diaphysär	-	100	100	-
Ulna	metaphys	-	100	85,7	-
	diaphysär	-	-	14,3	-

Tab. 3-8: Angaben in %. Der Prozentanteil bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl des genannten Röhren-knochens.

Das radiologische Bildmaterial, -im Wesentlichen durch endostales Scalloping, kortikalen Durchbruch, Periostreaktionen, Kalzifizierungen sowie extraossäre Beteiligung bewertet, zeigte keinerlei Unterschiede im Vergleich zur jüngeren

Kontrollgruppe. Die Spannweite reichte vom niedriggradigen Chondrosarkom bis hin zu einem G3 Tumor mit starker Weichteilbeteiligung.

Die Stufe G1 ist in beiden Gruppen diejenige, die den größten Anteil ausmacht (Diagramm 3-4). Die jungen Patienten hatten mit 60,5% gegenüber den 44,1% einen größeren Anteil. Bei der älteren Gruppe folgt in kurzen Abständen G2 mit 37,4% angeschlossen von G3 mit 10,3%. Die Zwischengruppe G1-G2 erreichte 9,2%.

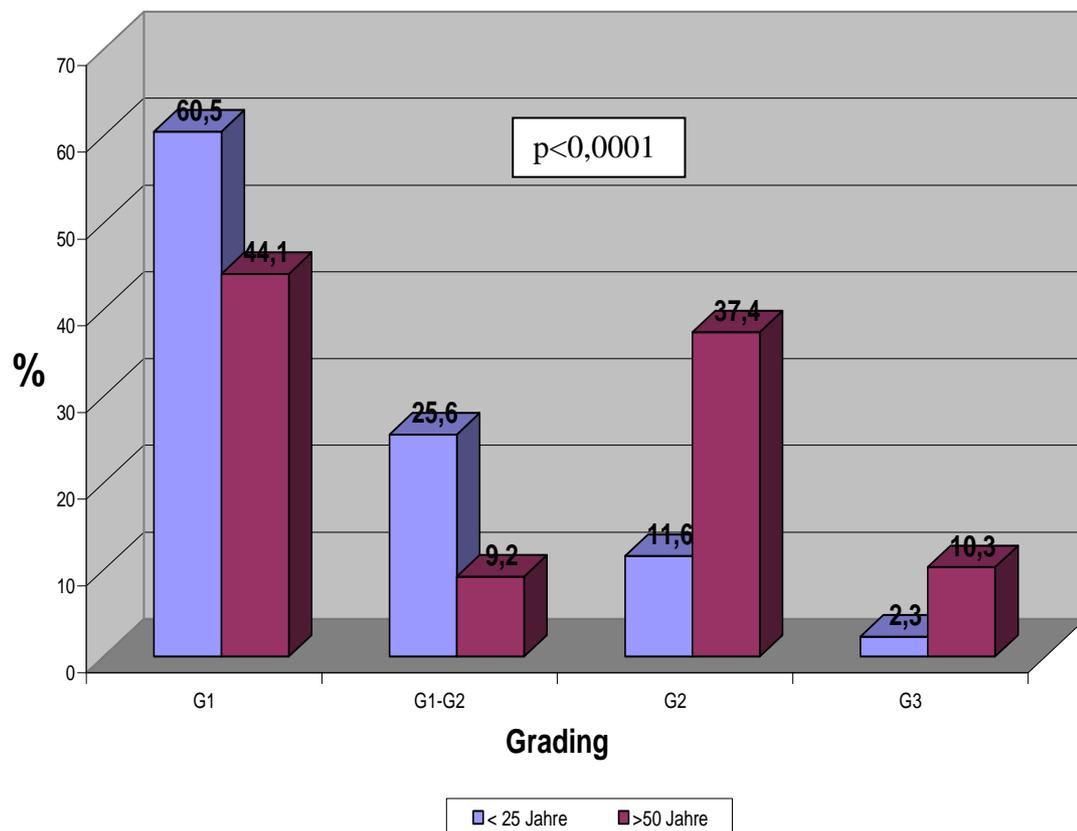


Diagramm 3-4: Grading beim Chondrosarkom- Altersgruppen im Vergleich, Angaben in Prozent, Anteil jeweils innerhalb der Altersgruppe

Bei der jüngeren Gruppe ist der Abstand zwischen G1 (60,5%) und der nächsthöheren Stufe (G2: 11,6%) viel größer als bei der Vergleichsgruppe. Insgesamt siedelte sich die juvenile Gruppe eher bei der hochdifferenzierten Chondrosarkomen an (G1 und G1-G2).

3.3.2 Enchondrom <25 Jahre versus Chondrosarkom < 25 Jahre

	<i>Chondrosarkom</i>	<i>Enchondrom</i>	<i>chondrobl.Osteosarkom</i>
Anteil von Gesamt	7,7%	14,9%	68,8%
Durchschnittsalter	19	14	15
Median	20	16	15
m:w	1:0,8	2:1	1:0,6
häufigste Lokalisation	Schädelbasis	Hand- & Fußknochen	Femur
Wachstum	Vom Grading abhängig, G3 z. B. schnell	langsam	schnell
Prognose	Vom Grading abhängig, G3 z.B. eher schlecht	gut	schlecht

Tab. 3-9: Gesamtübersicht der Gruppen unter 25 Jahren

3.3.2.1 *Alter, Median und Geschlechterverteilung*

Um weitere Aussagen machen zu können, wurde zusätzlich der Bestand der Enchondrome, das benigne Pendant des Chondrosarkoms, analysiert. Ebenfalls seit 1979 archiviert, zählt der Gesamtbestand dieser Diagnose 1277 Fälle. In der juvenilen Fraktion unter 25 Lebensjahren fanden sich 190 Fälle, was somit einem Anteil von 14,9% ausmacht. Das Durchschnittsalter betrug 14 Jahre bei einem Median von 16. Die Verteilung der Geschlechter zeigt uns eine doppelte Affinität zum männlichen Geschlecht (m:w 2:1) wie Tab. 3-9 zu entnehmen ist. Das Altersspektrum reichte von 3-25.

3.3.2.2 Lokalisation

Das Enchondrom hat seine häufigste Lokalisation wie zu erwarten mit 37,9% in den Hand- und Fußknochen. Zwar ergeben alle Röhrenknochen zusammengefasst einen höheren Prozentanteil, so kann aber keine einzelne Lokalisation für sich 37,9% überschreiten.

Im Stamm ist das Enchondrom mit 9,7% etwa halb so oft vertreten, wie das juvenile Chondrosarkom, wogegen es bei Hand und Fußknochen fast den vierfachen Wert seines malignen Pendant erreicht. Im Bereich der Schädelbasis trifft man das Enchondrom unter 25 Jahren mit 3,9% knapp 9-mal seltener an, als das Chondrosarkom. Die Gruppe der Enchondrome unter 25 Jahren und das Patientenkollektiv der Chondrosarkome über 50 Jahren hatten in dieser Lokalisation nur einen Unterschied von 0,1%.

3.3.2.3 Analyse der Röhrenknochen

Im metaphysären-diaphysären Verhältnis zwischen dem jungen Enchondrom und dem Chondrosarkom fanden sich keine großen Unterschiede. Lediglich Fibula und Radius waren 100%ig entgegengesetzt, was an der niedrigen Fallzahl des Chondrosarkoms speziell in diesen beiden Röhrenknochen liegen kann (Fibula n=1, Radius n=1).

3.3.2.4 Radiologische Unterschiede

	Chondrosarkom < 25Jahre	Enchondrom <25 Jahre
Ausdehnung	+++	++
Periostreaktion	+++	+
Kortikalisdestruktion	+++	+
extraossärer Anteil	++	-
Kalzifizierte Matrix	++	+++

Tab.3-10: Ergebnis des Vergleichens der radiologischen Morphologie

Das Vergleichen beider Gruppen unter gegebenen radiologischen Kriterien ergab folgende Ergebnisse: Es ließ sich beim Enchondrom kein extraossärer Anteil beobachten, während sich beim Chondrosarkom schon ab G2 progressive Weichteilinfiltrationen finden ließ. Ebenso war das Chondrosarkom stärker bei Periostreaktionen und Kortikalisdestruktion vertreten sowie die Ausdehnung innerhalb des Knochens, obwohl man sagen muss, dass dies eine lokalisationsbedingte Aussage ist, da Enchondrome der Hand und Fußknochen zu immenser Größe wachsen können. Die Matrix eines Enchondroms kann durch das langsamere Wachstum mehr kalzifizieren als ein schnelles und aggressives wachsendes Chondrosarkom.

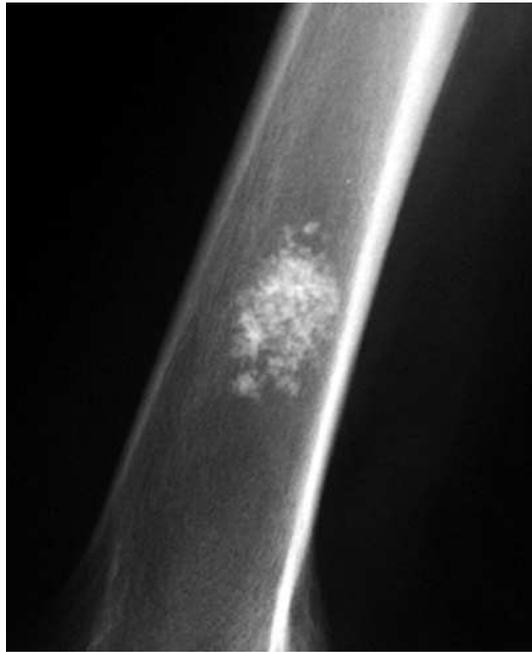


Abb.3-16: Enchondrom des Femurs

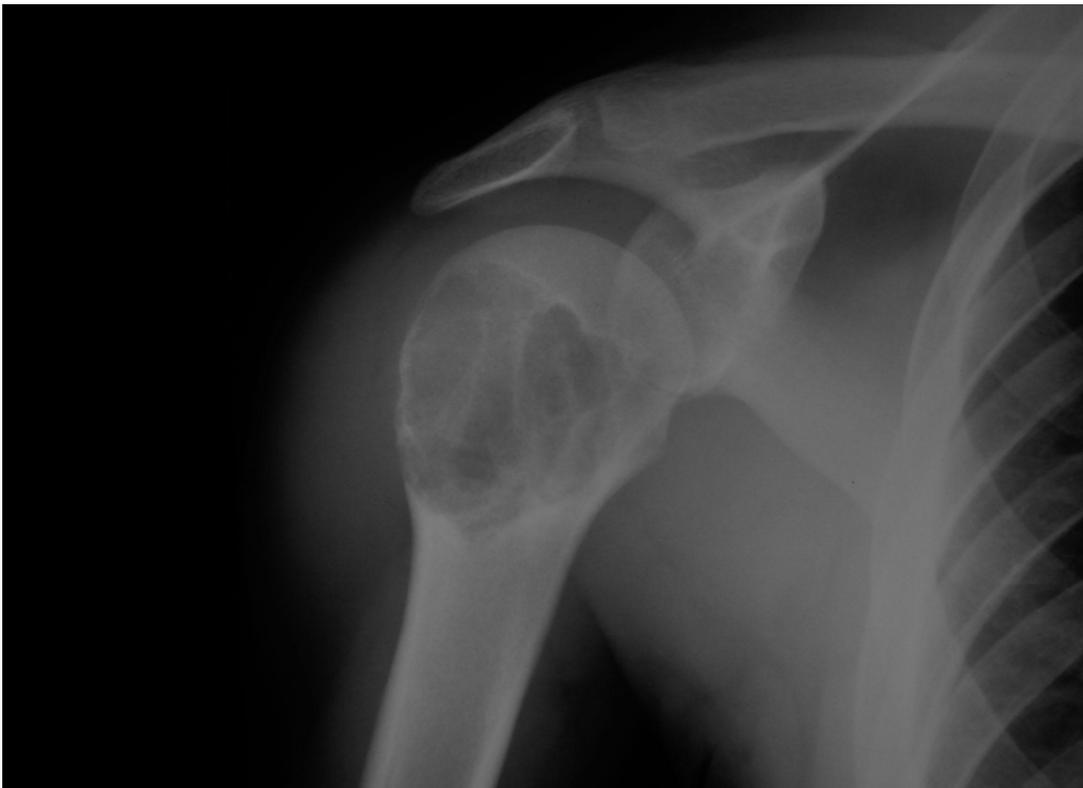


Abb.3-17: Chondrosarkom G1

3.3.2.5 Histologische Unterschiede

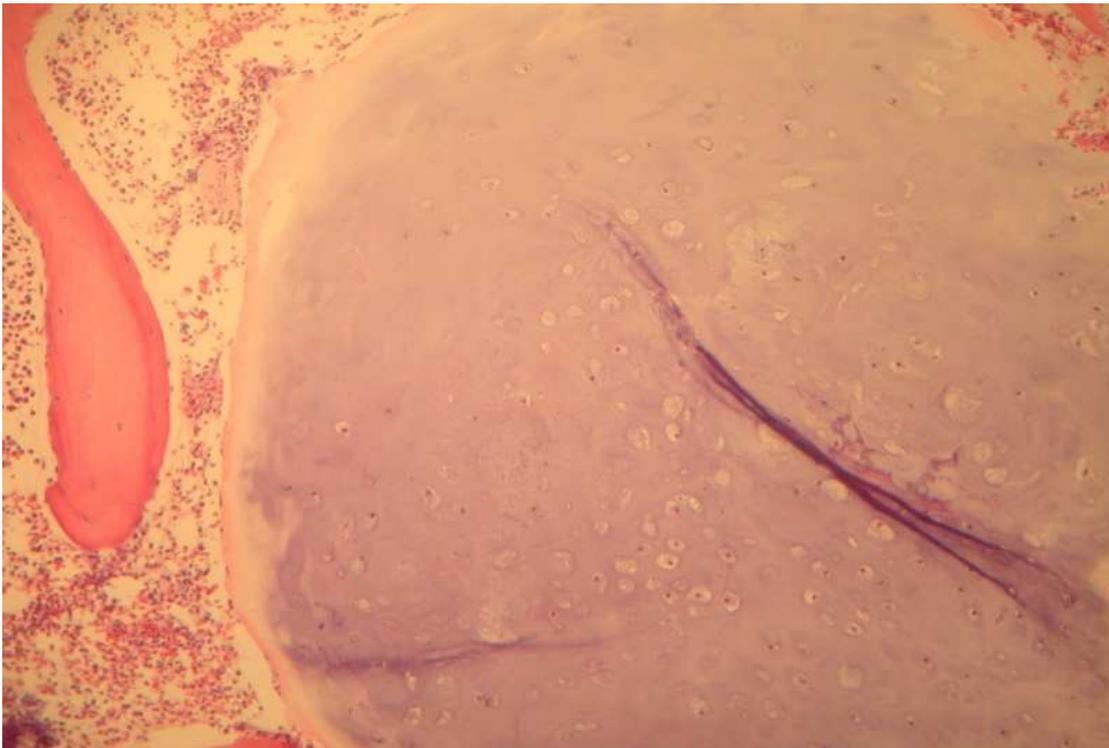


Abb. 3-14. Enchondrom, HE, Originalvergrößerung 75fach

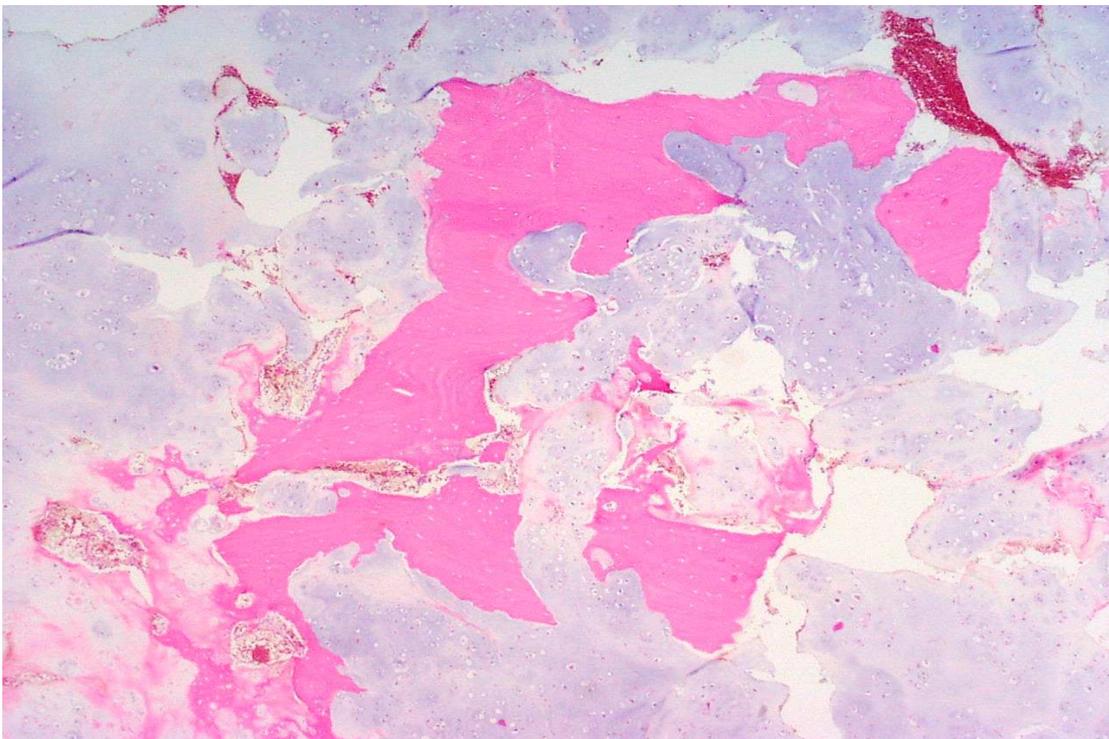


Abb.3-15: Chondrosarkom G1, HE, Originalvergrößerung 25fach

Auf der histologischen Beispielaufnahme eines Enchondrom sieht man neben dem ursprünglichen Knochengewebe ein hyalines Knorpelgewebe, das einen knotig-lappigen Aufbau aufweist. Die lappigen Knorpelareale sind unterschiedlich groß und haben eine wechselnde Zelldichte. Es wird keine reaktionslos eingeschlossene Spongiosa beobachtet, das umliegende Gewebe wird nicht aggressiv infiltriert.

In Außenzonen eines Enchondroms beobachtete man häufig osteosklerotisch verbreiterte Knochenbälkchen oder eine osteosklerotisch verdichtete Kortikalis, was auch im Röntgenbild zur Darstellung kommt. Es handelt sich um eine reaktive Osteosklerose, die auf ein langsames, meist gutartiges Tumorwachstum hinweist

	Enchondrom	Chondrosarkom G1
binukleäre Zellen	++	++
Kernatypien	+	+
Riesenzellen	++	++
höhere Zellzahl in der Peripherie	++	++
verbreiterte Trabekel in der Peripherie/ verdichtete Kortikalis	+++	+
reaktionslos eingeschlossene Spongiosa	-	++

Tab. 3-11: Histologische Unterschiede zwischen Enchondrom und Chondrosarkom G1

Die Chondrozyten sind in beiden Fällen klein und dicht gepackt. Die Kerne dieser erscheinen pyknotisch und länglich ausgezogen. Sie haben einen dichten Chromatingehalt. Zweikernige Lakunen kommen vor, sind jedoch selten. Es konnten keine Mitosen in den Chondrozyten beobachtet werden Anhand von Tab.3-11 erkennt man, in wie vielen Kriterien sich diese zwei Entitäten gleichen. Lediglich verbreiterte Trabekel in der Peripherie bzw., eine verdichtete Kortikalis ist beim Enchondrom öfter anzutreffen.

Reaktionslos eingeschlossene Spongiosa kommt ausschließlich beim Chondrosarkom vor.

3.3.3 Chondroblastisches Osteosarkom versus juveniles Chondrosarkom

3.3.3.1 Alter, Median und Geschlechterverteilung

Das chondroblastische Osteosarkom unter 25 Jahren hat den mit Abstand größten Anteil an seinem Gesamtkollektiv dieser Studie. 202 Fälle machten 68,8% aus. Das Durchschnittsalter sowie der Median waren mit 15 Jahren identisch (Tab. 3-9). Das männliche Geschlecht war fast doppelt so oft betroffen, wie das weibliche, m: w = 1:0,6.

3.3.3.2 Lokalisation

Das chondroblastische Osteosarkom lässt sich mit 86,3% mehr als doppelt so oft in langen Röhrenknochen antreffen als das juvenile Chondrosarkom. Am häufigsten war das Femur betroffen,

Im Stamm hingegen wurde mit 1,5% ein Drittel weniger die Diagnose gestellt als im Chondrosarkom. Lediglich Enchondrome waren mit 9,7% noch seltener. 2,2% entfielen auf die Schädelbasis.

Es gab weder in Hand- noch in Fußknochen chondroblastische Osteosarkome.

3.3.3.3 Analyse der Röhrenknochen

Es fanden sich wie Tabelle 3-8 zu entnehmen keine Tumore in Radius und Ulna. Im Humerus und in der Fibula trat das chondroblastische Osteosarkom ausschließlich metaphysär auf.

Im Falle der Tibia verhielt es sich ähnlich wie die übrigen Vergleichstumore mit 81,8% metaphysär.

Interessanterweise liegt das chondroblastische Osteosarkom im Femur, der Ort seines höchsten Vorkommens mit 85,3% diaphysär. Lediglich 14,7% wuchsen von der Metaphyse aus. Damit hat das chondroblastische Osteosarkom einen zum juvenilen Chondrosarkom völlig umgekehrtes Lokalisationsverhalten im Bereich der Femurs.

4 Diskussion

4.1 Das Chondrosarkom unter 25 Jahre

Das Chondrosarkom ist nach dem Osteosarkom der zweithäufigste Knochentumor. Er ist ein Tumor des Alters und hat sein typisches Manifestationsalter zwischen der 5. und 7. Lebensdekade [24]. Seine verschiedenen Formen machen ihn zu einem relativ gut erforschten Gebiet. Jedoch lassen sich nur wenige Studien in der Weltliteratur über Chondrosarkome bei Kindern und jungen Erwachsenen finden [1, 2, 3, 27, 28]. Das Hamburger Institut für Osteopathologie zählt seit 1979 7,7% Chondrosarkom-Patienten (n= 639), die unter 25 Jahre sind.

Huvos und Marcove [2] veröffentlichten 1987 die größte Studie zu jenem Chondrosarkom. Sie umfasste 79 Patienten, die jünger als 21 Jahre waren. Dies entsprach einem Anteil von 16% ihres Gesamtbestandes an Chondrosarkom-Patienten mit einem Chondrosarkom. Ihre Geschlechterverteilung war unserer (1:0,8), wie auch allen anderen Studien [1, 3, 27, 28], mit dem leichten Hang zum männlichen Geschlecht, sehr ähnlich.

Young et al [1] untersuchten Kinder unter 17 Jahren, bei denen ein Chondrosarkom aufgetreten ist. Ihre Gruppe umfasste 47 Patienten, die 2,2% von 634 Fällen ausmachten. 12 davon wuchsen sekundär, meistens aus einem solitären Osteochondrom. Ein Fall hatte eine bekannte Enchondromatose als Vorgeschichte. Die verschiedenen Unterformen des Chondrosarkoms schlossen sie aus. Leider auch Chondrosarkome der Schädelbasis

Aprin et al [3] untersuchten 1982 lediglich 12 Fälle. Ihr ältester Patient war 20 Jahre alt. Die Kombination mit unseren Daten erlaubt die folgenden Feststellungen zum Chondrosarkom junger Menschen:

Das Symptombild und die Klinik geben sicherlich die ersten Hinweise auf die Art des Tumors. Da nur lückenhafte Informationen über Symptome und deren Verlauf bis zur Diagnosestellung bestanden, um aus ihnen repräsentative Schlüsse zu ziehen, erachten wir die Lokalisation als ersten wichtigen Hinweis für die Zuordnung des Tumors. Das Vergleichen der Lokalisationsanalysen anderer Studien wies eine große Varietät auf. Während Young et al [1] den Humerus mit 35% als häufigste Lokalisation angaben, ist es bei Huvos et al [2] mit 23% das Femur.

Das Becken, die typische Lokalisation des Chondrosarkoms, war bei diesen Studien nie an erster Stelle, so wie in den meisten großen Arbeiten und Lehrbücher angegeben [5, 6, 17, 24, 46]. Mit 8,2% und an fünfter Stelle der Lokalisationshäufigkeit in der Gruppe der unter 25jährigen ist das Becken eher weit abgeschlagen. Aprin et al [3] diagnostizierten aber 50% der 12 Fälle im Becken.

Unsere Analysen ergaben, dass zusammengefasst 37% der Geschwülste in den langen Röhrenknochen den größten Anteil ausmachten. Betrachtet man allerdings die Loci für sich, so zeigten sich zwei Besonderheiten: Die erste Eigentümlichkeit war das häufige Vorkommen mit 31% in Schädelknochen. Dies übersteigt bei weitem den Durchschnitt für diese Lokalisationen. Bei dieser Beobachtung besteht unserer Meinung nach diagnostische Bedeutung.

Differentialdiagnostisch steht dabei sicherlich das Chordom für diese Lokalisation an erster Stelle. Es ist ein potentiell maligner Tumor, der von Resten der Chorda dorsalis ausgeht. Seine reichlich mukoide und chondroide Matrix lassen ihn einem ungeübten Auge mit einem Chondrosarkom verwechseln. Durch die Gegenwart der charakteristischen physaliformen Zellen, lassen sich beide Entitäten jedoch histologisch voneinander unterscheiden. Weiterhin ist das Chordom immunhistochemisch auf Keratin sensibel, so dass man zwei Unterscheidungskriterien besitzt, die der Diagnosestellung zuträglich sein sollten. Weiterhin ist bekannt, dass das mesenchymale Chondrosarkom eine hohe Beteiligung am Schädelskelett hat [47, 48]

Gadwal et al. [28] widmeten sich dem Thema. Ihr Kollektiv umfasste Kinder und Jugendliche, die bis zu ihrem 18. Lebensjahr ein primäres Chondrosarkom im Bereich des Kopfes entwickelten. Sie machten 4,7% aller unter 18jährigen aus. 8,6% war der Anteil der restlichen Chondrosarkom-Patienten jeden Alters, so dass man im Falle dieser Studie nicht wie bei uns eine Präferenz für diese Stelle dem jungen Alter nachsagen kann.

Korten et al. [42] untersuchten 1998 fünfzehn Fälle von intrakraniellen primären Chondrosarkomen, jedoch ohne eine spezifische Alterspräferenz. Allen Studien ist jedoch gemein, dass die untersuchten Tumoren des Schädels- wie auch in unseren Ergebnissen mit 73,3% – mehrheitlich low-grade Tumoren waren.

Die zweite Besonderheit unserer Lokalisationsanalysen war die der Hand- und Fußknochen. Ein Zehntel (10,2%) und in der Auflistung der häufigsten Lokalisationen an vierter Stelle stehend, ist beachtlich, wenn man bedenkt, dass dies die bevorzugte Lokalisation des Enchondroms ist.

Unni [16] gab an 1,5% seiner untersuchten Chondrosarkome befanden sich lediglich in Hand und Fußbereichen. Nigrisoli et al.[26] analysierte 12,8% Huvos et al. [2] 2% und Schajowicz [6] berichtete 1994 von einem 3%igen Anteil, den Chondrosarkome in diesen Lokalisationen ausmachen.

Dass in unserer Studie der Anteil an Schädel- sowie Hand- und Fußknochen-Tumoren so hoch ausfällt mag daran liegen, dass oft besonders schwierige und/oder besondere Fälle in unser Knochentumorregister kommen, die für andere Pathologen ohne spezifischen Fokus auf Knochentumoren schwierig abzugrenzen sind. Somit entsteht evtl. eine Verzerrung der Häufigkeit.

Übereinstimmungen der verschiedenen Arbeiten gab es dennoch im Bezug auf die genauere Lokalisation in den langen Röhrenknochen. Da die Metaphyse während des Wachstums der Ort der stärksten Knochenaktivität ist, erscheint es folglich als logisch, dass die meisten Tumore unserer Patienten in diesem Areal anzutreffen sind. In Femur, Tibia, Humerus sowie im Radius wurde die Überzahl an metaphysär gelegenen Chondrosarkome gefunden (Tab. 3-2). Ausschließlich diaphysär lokalisierte sich der Tumor in der Fibula, jedoch mit einer Fallzahl von eins.

Diese Analyse bestätigten auch Young et al. [1], indem sie ihre Fälle mit 70% als metaphysär beschrieben. Huvos et al äußerten sich darüber, dass „...die meisten Fälle metaphysär anzutreffen waren.“[2].

Die radiologische Morphologie erbrachte keine besonderen Ergebnisse speziell für diese Gruppe. Kriterien wie osteolytische Aufhellungen, „popcornartiges“ Verkalkungsmuster, Scalloping, Periostreaktionen sowie extraossäre Anteile sind einige der Charakteristika, die auch andere Arbeiten [1-3, 27, 28] ohne besondere große Unterschiede aufzählten.

Das makroskopische Bild zeigte immer einen mehr oder weniger grob gelappten, halbtransparenten Tumor, bei dem eine weiß-gräuliche Knorpelsubstanz hervorstach. Abb.3-2 bis 3-4 machen den Verlauf der nächst höheren (und somit weniger differenzierten) Stufe anschaulich. Während der Knochen bei einem G1-Tumor noch mit relativer Verdickung der Kortikalis als Antwort auf den im Innern bestehenden Druck antwortet, ist dies bei einem G2-Tumor schon nicht mehr zu halten. Abb.3-4, ein G3-Chondrosarkom, bietet nur noch eine Tumormasse, die an keine anatomische Struktur mehr denken lässt.

Wie wichtig es ist, bei Unsicherheit alle zur Verfügung stehenden Mittel auch auszunutzen, zeigt sich in dem G2-Bespielfall. Die Kontaktradiographie (Abb. 3-7) lässt zwar einen Defekt an der schon ausgedünnten Kortikalis erahnen, jedoch erst das Resektat (Abb. 3-3) zeigt, wie ausgedehnt der vorhandene Weichteildefekt tatsächlich war. In Anbetracht dessen, sind ein CT sowie eine MRT für die heutige Diagnostik und OP-Planung eines solchen Knochentumors unerlässlich.

Das CT erlaubt mit seiner hervorragenden Darstellung und der Funktion, Röhrenknochen in Scheiben anzusehen, eine bessere Abschätzung der Form und Größe des Tumors. Im MRT hingegen, mit einem eher schwachen aber homogenen Signal in T1-gewichteten Bildern, sowie einem starken Signal in T2-Gewichtung, lassen sich die Weichteile hingegen in Bezug auf den Knochen besonders gut darstellen.

Unsere Ergebnisse auf mikroskopischer Ebene zeigten, dass die Mehrheit (60,5%) der jungen Patienten eher an einem hochdifferenzierten G1-Tumor leiden. 13,9% entfielen davon auf Patienten mit bekannter Enchondromatose (Diagramm 3-4). Ebenfalls unter Enchondromatosis litten 2,3% der Patienten bei der Zwischenstufe G1-G2, die sich sonst mit 25,6% die zweithäufigste gestellte Diagnose war. Es folgten mit immer geringer werdenden Anteilen G2 (11,6%) und G3 (2,3%), so dass mit aufsteigender Malignität ein linearer Abfall der Patientenzahlen einhergeht.

Verglichen mit Huvos et al 1987 [2] sind deren Werte völlig anders gewichtet. Dieser Studie zufolge, hatten in ihrem Patientenkollektiv 41% ein G3-Chondrosarkom. Dieser große Wert kam vor allem zustande, da sie das mesenchymale, klarzellige, das dedifferenzierte sowie alle sekundär aufgetretenen Chondrosarkome in ihre Ergebnisse und Diskussionen miteinbezogen.

Aussagemindernd dabei ist unter anderem, dass das mesenchymale Chondrosarkom häufig in jüngeren Patienten zu finden ist. Es hat ein aggressiveres und vor allem früheres Auftreten. Auf mesenchymale sowie auf sekundäre Chondrosarkome fielen insgesamt 60,4% ihres gesamten Kollektivs.

Innerhalb ihrer G3-Gruppe, welche 32 Fälle umfasste, waren 20 mesenchymaler und 5 dedifferenzierter Natur, womit man auf 8 Patienten verbleibt, die dann einen Anteil von 10,1% ausmachen würden. Dieser Wert lässt sich statt der ursprünglichen 41% eher mit unserem Ergebnis von 2,3% eher vergleichen. Auch Aprin et al. [3] beschrieb aus dem Jahre 1982 G3 mit 58,3% als die häufigste Stufe gefolgt von G2 (33,3%), sowie G1 mit dem niedrigsten Wert von 8,3%.

Auffällig war, dass je älter die Studie ist, von umso mehr G3-Fällen wurde berichtet. Gründe hierfür könnten langes Warten bis zur ersten Konsultation, zu spätes Erkennen, das Fehlen von MRT/CT, bewusstes oder unbewusstes Miteinbeziehen der Unterformen des Chondrosarkoms oder keine einheitlichen reproduzierbare Grading-Maßstäbe sein. Welkerling et al. [23] machte dies 1996 zu ihrer Arbeit und stellte überarbeitete, reproduzierbare Kriterien zur Gradeinteilung des Chondrosarkoms vor, wonach alle Präparate nochmals bewertet wurden.

Lediglich Young et al (1990) [1] sowie Gadwal et al (2002) [28] haben ein unser ähnelndes Verteilungsmuster, in dem G1-Tumoren mit Abstand die meisten Fallzahlen erreichten.

4.2 Mit dem Hintergrund einer bekannten Enchondromatose

Die Enchondromatosen gestalten sich in ihrer Definition schwierig. Sie werden durch einen Entwicklungsfehler in der enchondralen Ossifikation verursacht, sind nicht vererblich und charakterisieren sich durch multipel auftretende Knorpelmassen in Meta- sowie Diaphyse [8]. Nach allgemeiner Auffassung unterteilen sich diese in das Maffucci-Syndrom, wobei der Namensgeber auch der Erstbeschreiber im Jahre 1881 war- und dem M. Ollier (1900) [6].

Nach Mafuccis Beschreibung ist seine Krankheitsform mit kutanen Hämangiomen assoziiert. Findet man keine, so wird diese Enchondromatose dem M. Ollier zugeordnet. Obwohl beide Krankheiten auf dieselbe Chondrodysplasie zurückgreifen, scheint diese Unterscheidung von diagnostischem Wert zu sein, da das Risiko der malignen Transformation bei dem Mafucci-Syndrom weitaus höher ist [12].

Anders dargestellt lassen sich hierzu wiederum Studien finden, die beschreiben, dass es sich dabei nicht um zwei separate Krankheitsbilder handelt, sondern vielmehr um ein Kontinuum, so dass man das potentielle maligne Entarten eines M.Olliers nicht unterschätzen soll, nur weil sich in erster Linie keine Hämangiome finden lassen. So haben schon manche gründliche Obduktionen auch diese im Nachhinein zum Vorschein gebracht [9]. Ein anderes Postulat [8] greift vielmehr den Gedanken auf, dass der M.Ollier eine primitivere Manifestation eines Mafucci-Syndroms beinhaltet.

Weiterhin führt die Enchondromatose zu erheblichen Knochen- und Skelettdeformierungen (asymmetrische Beinverkürzungen, Auftreibungen von Händen und Füßen, pathologische Knochenfrakturen), die operative Korrekturmaßnahmen erforderlich machen. Die Tumoren treten gewöhnlich zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr auf und nehmen sporadisch bis zur Pubertät an Größe zu. Nach der Pubertät ist nicht mehr mit neuen Enchondromen zu rechnen [5].

Radiologisch findet sich das typische Bild eines Enchondroms. Histologisch sollte man auf der Hut sein, da es bekannt ist, dass die knorpeligen Geschwülste einer Enchondromatose in ihrer benignen Form öfter mikroskopisch einem hochdifferenzierten Chondrosarkom als einem gewöhnlichen Enchondrom ähneln, wie z. B. durch eine höhere Zellularität oder das häufigere Vorkommen binukleärer Zellen [13].

Dies sind auch die Gründe, warum es so schwierig ist, eine maligne Transformation innerhalb einer Enchondromatose zu diagnostizieren.

Die Literaturrecherche ließ eine weite Spanne an Angaben über die Inzidenz maligner Transformationen finden. So dachte Fairbank et al. [14], es sei ein eher ungewöhnliches Auftreten, Lewis und Ketcham et al. [15] fanden bei 15% ihrer Enchondromatose-Patienten Malignitätszeichen

Unni und Dahlin [16] entdeckten bei ihrem Patientenkollektiv, die sich wegen multipler Enchondrome operieren ließen, dass 28% davon sarkomatöse Progression enthielten. Jaffe et al. [17] berechnete die Inzidenz sogar mit 50%.

Auf unsere Studie bezogen entwickelten 14% der Enchondromatose-Fälle ein sekundäres Chondrosarkom.

Das Durchschnittsalter von 21 Jahren stellt bei diesem besonderen Kollektiv keine Überraschung dar, da allgemein bekannt ist, dass Patienten, die an einer Enchondromatose leiden eher früher, meistens nach Abschluss der Pubertät, wenn das Knochenwachstum sich langsam einstellt, zu malignen Transformationen neigen.

Interessant ist jedoch, dass die bevorzugten Lokalisationen wie Hand- und Fußknochen, die sonst mit einer Häufigkeit von 61-88% angegeben werden [18], nicht dabei waren. Bis auf eine Lokalisation im Becken und eine in der Schädelbasis waren nur große Röhrenknochen betroffen. Noël et al. [8] recherchierten, dass es bei über 200 Fällen von maligner Transformation bei bekannter Enchondromatose weniger als 10% in der Schädelbasis lokalisiert sind, so dass die Unterscheidung zwischen benignen Enchondrom und malignem Chondrosarkom nicht mehr allein auf Hyperzellularität und die Gegenwart von Mitosen zurückzuführen ist. Sie postulierten, dass erstens, Chondrosarkome bei Enchondromatosis mehr das weibliche Geschlecht betreffen und zweitens, man öfter auf ein myxoides Stroma mit Nekrosen trifft. Beide Merkmale lassen sich bei einer unserer Patientin mit dieser ungewöhnlichen, jedoch für diese Studie sehr herausragenden Lokalisation innerhalb der Schädelbasis bestätigen. Histologisch fand man bei diesem Fall (MNr20023795) ein myxoid anmutendes Zytoplasma mit blasig aufgeworfenen Zellkernen. An einer umschriebenen Stelle ließ sich eine Einblutung und Entzündung mit Riesenzellen darstellen

Bis auf einen Patienten mit einem G1/G2-Grading wurden alle restlichen als G1-Chondrosarkome eingestuft.

4.3 Vergleichsgruppe Chondrosarkom: über 50jährige

Chondrosarkome in Jugend und früherer Erwachsenenheit sind selten. Um Unterschiede festzustellen wurde das junge Patientenkollektiv denen für diese Entität typischen gegenübergestellt und verglichen.

55,8% als Anteil der über 50jährigen an allen Chondrosarkom-Fällen untermauert, dass das Chondrosarkom ein in höherem Alter zunehmender Tumor ist. Ebenfalls dadurch zu sehen, dass der Median um 4 Jahre nach oben hin abweicht, was bedeutet, dass sich die Mehrheit der Population in den älteren Dekaden befindet. Die Chondrosarkome hatten, wie in ihrer jüngeren Vergleichsgruppe, ihr höchstes Vorkommen innerhalb der Röhrenknochen, mit dem Unterschied, dass nun das Femur und nicht die Schädelbasis die häufigste Lokalisation war. Erstaunlicherweise war die Anzahl in Hand- und Fußknochen mit 14,8% noch höher als die der unter 25jährigen.

Auch im Stamm, wozu das Becken zählt, fand man das Chondrosarkom älterer Patienten mit 35,4% fast doppelt so oft wie bei den jüngeren. Ungewöhnlicherweise entfielen nur 14,5% davon auf das Becken, der Bereich des höchsten Vorkommens für dieses Alter nach Angabe der Literatur [5, 6, 17, 24, 46].

3,8% für den Bereich der Schädelknochen erscheint im Gegensatz zu 34,7% der jungen Gruppe sehr wenig. Kortel et al. [42] beschrieb seinen Anteil an Schädelknochen mit nur 5,7%. Das Durchschnittsalter seines Kollektivs ergab 48 Jahre, wobei der Median mit 45 Jahren um 3 Jahre abwich. Gay et al [43] gibt das Durchschnittsalter seiner Patienten mit 40 Jahren an. Leider machte weder Angaben darüber, wie sich der Median verhielt, noch wie viel Prozent seine Gruppe an Gesamt ausmachte.

Bezogen auf unsere Gruppe, in der sich Durchschnittsalter und Median mit 60 Jahren decken, bestätigt sich das Verhalten der Chondrosarkome im Bereich des Kopfes. Auf den ersten Blick erscheint 60 Jahre um einiges höher als die Werte von Kortel et al. [42] sowie Gay et al. [43], jedoch muss man dabei bedenken, dass unsere Gruppe erst ab einem Alter von 50 Jahren beginnt und dies somit im Gegensatz zu dem allgemeinen Median um 3 Jahre darunter liegt. Daraus lässt sich die These erstellen, dass Chondrosarkome des Kopfes eine Tendenz zum frühzeitigerem Auftreten zeigen, als an

anderen Stellen, weswegen auch, nebst der hohen Konsultation unseres Institutes von außerhalb, dies eine Erklärung für den hohen Prozentsatz der jungen Gruppe sein kann. Ursachen für das fast neunmal geringere Vorkommen bei älteren Menschen können schon mit der Diagnostik beginnen. Es besteht die Gefahr, bei Symptomen wie Kopfschmerz, verringertes Sehen und Diplopie, Übelkeit sowie sensorische diese zu den Beschwerden anderer eventuell bestehenden Grunderkrankungen zu zählen, woraufhin adäquate Diagnostik zum Aufspüren des Chondrosarkoms erst gar nicht veranlasst wird. Zusätzlich spielt die Konstitution eine Rolle, weswegen man aufgrund von sehr fortgeschrittenem Alter und Multimorbidität bei einer entdeckten Neoplasie unter Umständen von weiter Diagnostik absieht und palliativ therapiert. Übereinstimmend und sich durch alle Altersklassen ziehend ist, dass Tumore, welche die Schädelknochen betreffen, gemeinhin sehr hochdifferenziert sind. Dies bestätigen auch vorangehende diskutierte Arbeiten [42, 43]. Die Mehrheit unserer Analysen ergab, dass dortige Tumoren eine G1- Histologie zeigen.

Anders hingegen für die übrigen Lokalisationen der älteren Vergleichsgruppe. Hier konzentrierten sich die meisten Fälle eher in der Mitte der Grading-Abstufung. Zwar erlangten dort die G1-Tumore immer noch mit 44,1% die Mehrheit, die Tendenz strebte aber mit 37,4% der G2-Chondrosarkome deutlich zu den höhermaligneren Neoplasien. Es lässt sich somit feststellen, dass je älter ein Patient ist, bei dem ein Chondrosarkom entdeckt wird, desto größer ist die Gefahr, dass es sich um einen weniger gut differenzierten Tumor handelt. Beim Durchsichten des röntgenologischen Materials wurden dieselben Kriterien wie schon in 4.1 besprochen, angewendet. Auffiel, dass oftmals die Mineralisierung als Hilfsmittel zur ersten Einstufung des Tumors genommen werden kann. Low-grade Chondrosarkome sind mehr mineralisiert als höhergradige, da dem Tumor in seinem langsamen Wachstum mehr Zeit bleibt, Verkalkungen zu erzeugen, während bei einem G3-Tumor die maligne Potenz derart hoch und das Wachstum rapide ist, dass Röntgenbilder meistens nur von großen osteolytischen Aufhellungen beherrscht werden. Von beiden Gruppen ging der Tumor mit großer Mehrheit metaphysär aus. Weiterhin kristallisierten sich dabei jedoch keine besonderen Unterschiede heraus, was uns zeigt, dass es bei der Diagnosestellung vor allem auf ein Zusammenspiel von Lokalisation, Histologie sowie Klinik, falls verfügbar, ankommt.

4.4 Vergleichsgruppe Enchondrom: unter 25jährige

Das Enchondrom ist nach dem Osteochondrom der zweithäufigste gutartige Knochentumor [18]. Es ist das Ergebnis kontinuierlichen Wachstums verbliebenen Knorpels. Diese eher langsam wachsenden Tumore sind meist symptomlos und werden nicht selten zufällig bei Röntgenuntersuchungen entdeckt.

Im Hamburger Institut für Osteopathologie wurden von 1979 bis 2005 1277 Fälle von Enchondromen registriert. 14,9% der Patienten waren bei Diagnosestellung unter 25. Dass das typische Alter, in dem ein Enchondrom auftritt unter dem des Chondrosarkoms liegt, erkennt man daran, dass Durchschnittsalter und Median 4 bis 5 Jahre früher angesiedelt sind. Das männliche Geschlecht wird häufiger betroffen, fast doppelt so oft.

Die Morphologie eines Enchondrom ähnelt sehr einem low-grade Chondrosarkom. Solche sich ähnelnde Knorpeltumore nun ihren gut- oder bösartigen Charakter zu unterteilen stellt eine diagnostische Herausforderung dar.

Dies gilt insbesondere für so genannte „borderline-cases“, in denen der Übergang zwischen proliferierendem Enchondrom und hochdifferenziertem Chondrosarkom fließend ist. Für die richtige Diagnose ist hohe Aufmerksamkeit und große histopathologische Erfahrung nötig, da diese zwei verschiedenen Diagnosen auf unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen beruhen.

Einige Autoren vertreten die Meinung der malignen Transformation eines Enchondroms, begründet durch das teilweise Existieren von Bereichen in niedrigmalignen Chondrosarkome, die keinerlei Malignität vorweisen [32].

Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Entitäten beginnt schon in der Klinik. Schmerz gilt als eines der wichtigsten klinischen Malignitätszeichen. Eine maligne Transformation sollte auch bei fehlendem radiologischem Korrelat in Erwägung gezogen und verfolgt werden. Ebenso suspekt sollte schnelles Wachstum bei Verlaufskontrollen erscheinen.

Als nächstes Unterscheidungskriterium kann die Lokalisation herangezogen werden. Die typische Lokalisation der Enchondrome sind die Hand- und Fußknochen. In

unserem Kollektiv stimmte dies in 37,9% der Fälle mit allgemeiner Lehrmeinungen überein [24, 26, 34]. Trotzdem darf man dabei nicht außer Acht lassen, dass 10,2% für Chondrosarkome in dieser Lokalisation ein beachtlicher Anteil ist. Hier vorschnell diagnostische Entscheidungen in benigner Richtung zu treffen, wäre ein Fehler, der leicht passieren könnte, da besonders die Enchondrome der Hand- und Fußknochen oft sehr zellreich sind. Vor allem in der Lappchenperipherie finden sich häufig Gruppen stark ballonierter Chondrozyten, die jedoch einkernig sind und monomorphe Kernen enthalten [5]. Deshalb ist auch das Unterscheiden eine Frage der Biopsie [46]. Man sollte darauf achten, dass die Entnahmen benachbartes Knochengewebe enthalten, um das lokale Wachstum beurteilen zu können.

Im Stamm trat das juvenile Chondrosarkom zweimal häufiger auf als das Enchondrom, was zu den Aussagen anderer Arbeiten passt [35-39]. Knorpeltumore im Becken zum Beispiel sind mit über 90% maligner Natur.

Im Bereich des Schädels hatte die Enchondrom-Gruppe sowie die Gruppe des Chondrosarkoms über 50 Jahre ein neunmal geringeres Vorkommen als das juvenile Chondrosarkom.

Histologisch sind binukleäre Zellen, Kernatypien, Riesenzellen sowie eine höhere Zellzahl in der Peripherie, Kriterien, die bei beiden Kollektiven die gleichen Ergebnisse lieferten. Verbreiterte Trabekel in der Peripherie bzw. eine verdichtete Kortikalis lässt sich häufiger bei

den Enchondromen finden, da dort dem organischen Knochengewebe Zeit bleibt, auf den stetigen aber langsameren Druck des benignen Knorpeltumors zu antworten. Das biologisch aggressivere Verhalten des Chondrosarkoms besitzt nicht nur die Fähigkeit das Gewebe der Kortikalis auszudünnen (sog. *Scalloping*), sondern auch spongiosagewebe in seine Tumormasse einzuschließen. Dieser Befund ist nach unserer Ansicht das sicherste Malignitätszeichen und somit auch das wichtigste Unterscheidungskriterium.

Zur letztendlichen Diagnose werden nebst Klinik und Histologie kortikales Remodellieren, Destruieren oder Verdicken, pathologische Frakturen und Weichteilinfiltrationen beachtet. Da Enchondrome metabolisch aktiv sind, wachsen und

verkalken sie lebenslang weiter, weswegen ein Fehlen oder nur geringe Kalzifikation als weitere Indikation für ein malignes Geschehen betrachtet werden kann.

Geirnaerd et al [39] fanden diese Kriterien nicht als hilfreich zur Unterscheidung zwischen Enchondrom und Chondrosarkom. In ihrer Studie bestanden allerdings 51% aus Tumoren, die phalangeal lokalisiert waren, sowie 35% mit einer Diagnose im axialen Skelett; womit man 86% einer Gruppe von Tumoren hat, die nicht repräsentativ für diese Kriterien waren.

Anders hingegen die Studie von Murphey et al. [35]. Diese beinhaltete nur Fälle von Patienten, welche entweder ein Enchondrom oder ein Chondrosarkom diagnostiziert bekamen, die sich in den Extremitäten befanden.

Einer ihrer gefundenen Unterschiede war, dass Enchondrome im Gegensatz zu Chondrosarkom mehr diaphysär auftraten. Dies kann unsere Studie nicht untermauern, da wir in den Gruppen der <25jährigen innerhalb der genaueren Lokalisation eine stetige Lokalisationspräferenz in Bezug auf die Metaphyse beobachten konnten.

Das effektivste Unterscheidungsmerkmal ihrer Meinung nach war das Scalloping. Zerstört der Tumor mehr als 2/3 der Kortikalis über 2/3 des Läsionsbereichs, ist zu 91% mit einem Chondrosarkom zu rechnen. Ihre Begründung für das starke Scalloping ist die Aggressivität des Tumors, der eine maligne Transformation durchgemacht hat und dies die Foci des malignen biologischen Verhaltens sind. Als weiteres Argument geben sie die immer wieder stellenweise aufzufindenden benignen Bereiche innerhalb eines G1-Chondrosarkom an.

Mirra et al. [36-38] unterstützen diese These. Aussagekräftige Biopsien sollten deshalb im Bereich des stärksten endostalen Scalloppings geschehen.

Weitere Arbeiten hierzu postulierten [40], dass schwach dargestellte Septen innerhalb einer T2-gewichteten MRT als Chondrosarkom betrachtet werden können. Leider zeigte sich weiterhin in dieser Studie ebenso, dass 56% der Enchondrome dieses Phänomen besaßen.

Abschließend sei zu sagen, dass wie schon zuvor erwähnt, der Einschluß von reaktionsloser Spongiosa als sicheres Malignitätszeichen gibt und sich die Tumore anhand dessen unterscheiden lassen.

4.4 Vergleichsgruppe chondroblastisches Osteosarkom: unter 25jährige

Das Osteosarkom ist der häufigste maligne Tumor des Knochens. Er wird – nach der WHO – dadurch charakterisiert, dass „...seine Tumorzellen direkt Knochen oder Osteoid bilden.“

In den letzten Jahrzehnten beschloss man, Nomenklatur und Klassifizierung nach der Matrix auszurichten [50]. Die einzelnen Unterformen sind aus verschiedenen Gewebemustern zusammengesetzt und bestehen vorwiegend aus einem sarkomatösen Stroma mit eingelagertem Tumorosteoid und Tumorknochen. Entsprechend der vorherrschenden Gewebestruktur ergeben sich folgende Unterformen: das osteoblastische, das chondroblastische, sowie das fibroblastische Osteosarkom. Als weiteren Subtyp gibt es das teleangiektatische Osteosarkom, das mit der aneurysmatischen Knochenzyste große Ähnlichkeiten hat. Die Unterteilung ist zweifelsfrei auch eine Frage des Autors [49].

Das chondroblastische Osteosarkom ist eine relativ seltene Variante des Osteosarkoms. Etwa ein Viertel soll das chondroblastische Osteosarkom an Gesamt ausmachen [18, 34, 44, 50]. 293 Fälle sind dem Hamburger Institut für Osteopathologie seit 1979 bekannt. Dies ist ein Anteil von 17,4% an der Gesamtzahl an Osteosarkomen. 202 der 293 Patienten sind unter 25 Jahre gewesen und machen 68,8% aus, was zeigt, dass diese Form, wie das Osteosarkom allgemein, ein Tumor des jungen Alters ist.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Verhalten des chondroblastischen Osteosarkoms, besonders weil dort das Alter nicht auf ein bestimmtes limitiert wurde. Die Angaben reichen von 4,2% [34] bis hin zu 23,8% [45] Geirnaerd et al. [22] berichteten in ihrer Studie von 9%.

Wie wichtig das exakte Beurteilen der Biopsien ist, zeigt nicht nur deren Studie, in denen von 9 untersuchten Präparaten 4 unglücklicherweise als Chondrosarkom klassifiziert wurden. Erst das nochmalige Durchsichten ließ die endgültige Diagnose eines chondroblastischen Osteosarkoms zu. Auch in unserem Fall mussten im Laufe der Studie 9 Fälle reklassifiziert werden, die ursprünglich als Chondrosarkom galten, drei davon zu einem chondroblastischen Osteosarkom (Tab. 2-1). Besitzt diese Unterform

des Osteosarkoms einen sehr hohen kartilaginären Anteil, so kann sie auf den ersten Blick radiologisch als auch histologisch ein Chondrosarkom mimen.

Fällt die Biopsie dann auch gering aus, was bedeutet, ohne Bereiche neu gebildeten Knochens, so lässt sich eine Entscheidung nur noch schwer in diagnostisch richtiger Richtung fällen, was aus therapeutischer Sichtweise dramatisch ist.

Während das Chondrosarkom eher langsam wächst, kaum zu Metastasen neigt und chirurgisch mit einer en-bloc Resektion, oder im schlimmsten Falle Amputation behandelt wird, muss bei einem chondroblastischen Osteosarkom zusätzlich eine Chemotherapie greifen. Unterschiedliches Ansprechen der einzelnen Subtypen auf Chemotherapie, ist ein weiteres Argument dafür, dass das Einteilen des Osteosarkoms sinnvoll ist.

Histologisch ist bei repräsentativer Biopsie der Nachweis von Tumorknochen und/oder Tumorosteoid nicht schwierig, da dies ausreichend produziert wird. Tumorosteoid lässt sich oft in feinen Netzen oder in unregelmäßigen Flächen zwischen den Tumorzellen finden, während neoplastisch gebaute Trabekelbälkchen eher seltener auftreten. Allerdings besitzen einige Subtypen, wie das chondroblastische Osteosarkom, das Vermögen sogar die Morphologie des Tumorosteoids durch einen hohen Anteil an kartilaginärer Matrix zu verschleiern. Hierbei kann man sich zur Unterscheidung den Nachweis von Alkalischer Phosphatase zu nutze machen.

Zusätzlich hilft die meist ausgeprägte Anaplasie der Kerne der Osteosarkom-Tumorzellen. Hierbei variiert nicht nur Form, Größe und Chromatingehalt sondern es lassen sich häufiger atypische Mitosen beobachten, die selbst bei einem Chondrosarkom Gradingstufe G3 immer noch selten sind

Verwirrend kann weiterhin der Fund von Einschluß reaktionsloser Spongiosa des eher am Rande eines medullär wachsenden Tumors sein, da dies das sichere Kriterium bei der Unterscheidung von Enchondrom und Chondrosarkom ist, so dass letztendlich die Qualität der gewonnenen Biopsie im Zusammenspiel mit der Radiologie die Qualität und Richtigkeit der Diagnose gewährleistet.

Geirnaerd et al. [22] fanden 1998 hierzu heraus, dass sich eine Magnetresonanztomographie mit Gadopentetat-Dimeglumin (Gd) als Kontrastmittel eignet, um bessere Biopsien von chondroblastischen Osteosarkomen zu gewinnen und so die Zahl der Fehldiagnosen zu senken. So erscheint ein schwaches Signal in der Peripherie sowie

septonodular, wenn der Tumor an dieser Stelle aus purer chondroiden Matrix besteht. Kein verstärktes Signal tritt in den heterogenen, sozusagen den Chondroid- als auch Osteoidproduzierenden Arealen auf, was die Steuerbarkeit der Biopsien nach diesem „Topographieren“ des Tumors erheblich verbessert.

5 Zusammenfassung

Das Chondrosarkom des Knochens gehört zu den häufigsten malignen Knochentumoren des Erwachsenen. Bei Kindern ist dieser Tumor selten. Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Frage, ob sich kindliche Chondrosarkome in ihrem Phänotyp und Verhalten von adulten Chondrosarkomen unterscheiden. Darauf basierend sollten Diagnosekriterien für diese seltenen und schwierig zu diagnostizierenden Tumorentitäten herausgearbeitet werden. Zu diesem Zweck wurden juvenile Chondrosarkome aus dem Archiv des Instituts für Osteopathologie des UKE gesammelt.

Unter den Tumoren, welche von 1979-2006 registriert wurden, verblieben 49 Fälle, bei denen die Diagnose Chondrosarkom auch retrospektiv eindeutig diagnostiziert werden konnte. Die juvenilen Chondrosarkome machten 7,7% der Gesamtgruppe der Chondrosarkome aus. Es bestand ein leichter Vorzug des männlichen Geschlechts (m:w, 1:0,8). Ausgeschlossen wurden spezielle Subentitäten wie das mesenchymale, klarzellige oder das dedifferenzierte Chondrosarkom, sowie sekundäre Tumoren aus solitären Exostosen oder Osteochondrosen.

Das juvenile Chondrosarkom wurde, um Besonderheiten sichtbar zu machen, mit drei anderen Gruppen verglichen: dem konventionellen Chondrosarkom in einer Gruppe ab 50 Jahren (typische Altersgruppe für das Chondrosarkom), dem Enchondrom in einer Gruppe unter 25 Jahren sowie mit dem chondroblastischen Osteosarkom, ebenfalls unter 25 Jahre.

Zusammen mit den untersuchten Daten und der Literatur ergeben sich aus unserer Studie die folgenden Aussagen zum Chondrosarkom bei jungen Patienten:

1. Als größte Besonderheit ist zu nennen, dass mit 31% der Gesamtverteilung Chondrosarkome in der Schädelbasis auftraten. Sie waren mit großer Mehrheit hochdifferenziert. Die engste Differentialdiagnose ist das Chordom, welches durch das mikroskopische Auffinden physaliformer Zellen bestätigt werden kann. Im Gegensatz dazu, sind bei erwachsen adulten Chondrosarkomen nur 4 % in der Schädelbasis anzutreffen.

2. Weitere Signifikanz ist sicherlich der Tatsache zuzusprechen, dass auffällig viele Chondrosarkome (10%) der jungen Patienten sich in den kurzen Knochen der Hand- und Fußglieder fanden. Diese Lokalisationen sind mehrheitlich Prädilektionsstelle für das gutartige Enchondrom und nicht für das maligne Chondrosarkom
3. Junge Patienten hatten signifikant höher differenziert Chondrosarkom als adulte ($p < 0,0001$). Trotzdem fanden sich innerhalb der Diagnosekriterien keine Unterschiede.
4. Chondrosarkome bei bekannter Enchondromatose zeigten in radiologischer als auch in histologischer Weise keine Besonderheiten. Es sollte jedoch bei der Diagnosestellung gegenwärtig sein, dass benigne Enchondrome bei Enchondromatosis erheblich zellreicher und somit einem hoch differenzierten Chondrosarkom gleichen könnte. Bei der Abgrenzung zum Enchondrom muss man auf Malignitätszeichen achten: Histologisch besonders auf reaktionslos eingeschlossene Spongiosa sowie die eher selten vorkommenden Mitosen, radiologisch auf ausgedehnte Kortikalisdestruktionen mit eventueller Weichteilbeteiligung sowie klinisch auf auftretenden Schmerz.
5. Das chondroblastische Osteosarkom kommt fast nie in Hand- oder Fußknochen, sowie selten in der Schädelbasis vor. Um von vorneherein die Sicherheit haben zu können, das bestehende Chondrosarkom nicht differentialdiagnostisch als chondroblastisches Osteosarkom zu werten, sollte man besonderen Wert auf genügende und großzügige Biopsien von möglichst verschiedenen Tumorbereichen legen, da der wesentliche Unterschied in der Fähigkeit des chondroblastischen Osteosarkoms liegt, neoplastisches Osteoid zu bilden, was entscheidend für die Therapie wäre, da man für diese Osteosarkom-Unterform Chemotherapie mit nachfolgender Operation wählt, bei einem Chondrosarkom ausschließlich nur die großzügige Ausräumung oder Amputation.

6 Literatur

1. **Young CL, Sim FH, Unni KK, McLeod RA.** Chondrosarcoma of bone in children. *Cancer* 1990;66: 1641-1648
2. **Huvos AG, Marcove RC.** Chondrosarcoma in the young: a clinicopathologic analysis of 79 patients younger than 21 years of age. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 930-942
3. **Aprin H, Riseborough EJ, Hall JE.** Chondrosarcoma in Children and Adolescents. *Clin Orthop* 1982;166: 266-232
4. **Mark RJ, Fu YS, ParkerRG, Poen J, Selch MT, Tran, LM** Postirradiation Sarcomas. *Cancer* 1994;73: 2653-2662
5. **Adler CP** Knochenkrankheiten 2005; 248-268
6. **Schajowicz F** Tumor and Tumorlike Lesions of Bone and Joints 1981: 117-121
7. **Yamaguchi T, Toguchida J, Wadayama BI, Kanoe H** Loss of heterozygosity and tumor suppressor gene mutations in chondrosarcomas. *Anticancer Res* 1996;16:2009-16
8. **Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Hadadi K, Baillet F, Mazon JJ, Habrand JL** Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier's Disease or Maffucci Syndrome. *Acta Oncologica* 2004; 43:705-710
9. **Mellon CD, Carter JE, Owen DB** Ollier's Disease and Maffucci Syndrome: distinct entities or a continuum. *J Neurol* 1988; 235:376-378
10. **Goto T, Motoi T, Komiya K, Motoi N, Okuma T, Okazaki H** Chondrosarcoma of the hand secondary to multiple enchondromatosis *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123:42-47
11. **Tsai EC, Santoreneos MB, Rutka S** Tumor of the skull base in children: review of tumor types and management strategies. *Neurosurg Focus* 2002 ; 12(5):e1
12. **Schwartz HS, Zimmermann NB, Simon MA, Wroble RR, Miliar EA, Bonfiglio M.** The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 53: 1465-79
13. **Cowan WK** Malignant change and multiple metastases in Ollier's disease. *J Clin Patho* 1965; 18:650-653
14. **Fairbank HAT** Dyschondroplasia. *J Bone Joint Surgery* 1948; 30: 689-692

15. **Lewis RJ, Ketcham AS** Mafucci's syndrome: functional and neoplastic significance. *J Bone Joint Surg* 1973; 55: 1465-1479
16. **Unni KK, Dahlin DC** Premalignant tumors and conditions of bone. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 47-60
17. **Jaffe HL** Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. *H Kimpton, London* 1958: pp 184-195
18. **Mirra JM** Bone Tumors *Lea &Febiger, Philadelphia/London* 1989; pp452-479
19. **Raymond AK, Murphy GF, Rosenthal DI** Case Report 425, *Skeletal Radiol (1987)16: 336-341*
20. **Horn V, Spohrova D, Bozdech Z, Janecek M, Roessner A, Bucek J** The sub-microscopic structure of a chondroblastic osteogenic sarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg.*1984;103(2):100-6.
21. **Wong K, Haygood T, Dalinka M, Kneeland B, Haywood T [corrected to Haygood T** Chondroblastic, grade 3 periosteal osteosarcoma. *Skeletal Radiol.* 1995 Jan;24(1):69-71.
22. **Geirnaerd MJ, Bloem JL, van der Woude HJ, Taminiau AH, Nooy MA, Hogendoorn PC.**Chondroblastic osteosarcoma: characterisation by gadolinium-enhanced MR imaging *Skeletal Radiol.* 1998 Mar;27(3):145-53.correlated with histo-pathology.
23. **Welkerling H, Werner M, Delling G.** Zur histologischen Gradeinteilung der Chondrosarkome. *Pathologe.* 1996 Jan;17(1):18-25
24. **Campanacci M,** Bone and soft tissue tumors- clinical features, imaging, pathology and treatment. *Springer.* 1999
25. **Aoki J, Sone S, Fujioka F, Terayama K, Ishii K, Karakida O, Imai S, Sakai F, Imai Y,** MR of enchondroma and chondrosarcoma: rings and arcs of Gd-DTPA enhancement. *J Comput Assist Tomogr.* 1991 Nov-Dec;15(6):1011-6
26. **Dahlin DC,** Bone tumors : general aspects and data on 6,221 cases 3. ed. - *Springfield,. Ill. : Thomas,* 1978
27. **Haygood TM, Teot L, Ward WG, Allen A, Monu JU.** Low-grade chondrosarcoma in a 12-year-old boy. *Skeletal Radiol.* 1995 Aug;24(6):466-8.
28. **Gadwal SR, Fanburg-Smith JC, Gannon FH, Thompson LD.**Primary chondrosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 14 cases with a review of the literature.*Cancer.* 2000 May 1;88(9):2181-8

29. **Dahlin DC, Salvador AH** Chondrosarcomas of bones of the hands and feet--a study of 30 cases. *Cancer*. 1974 Sep;34(3):755-60.
30. **Cawte TG, Steiner GC, Beltran J, Dorfman HD** Chondrosarcoma of the short tubular bones of the hands and feet *Skeletal Radiol* (1998) 27:625-632
31. **Dahlin DC, Salvador AH.** Chondrosarcoma of the bones of the hands and feet. *Cancer* 1974; 34:755-760.
32. **Roberts PH, Price CHG.** Chondrosarcoma of the bones of the hands. *J Bone Joint Surg Br* 1977; 59:213-221.
33. **Ostrowski ML, Spjut HJ.** Lesions of the bones of the hands and feet. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:676-690.
34. **Dorfman HD, Czerniak B.** Bone Tumors. St Louis: Mosby, 1998.
35. **Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, Bojescul JA, Sweet DE, Temple HT.** Enchondroma versus Chondrosarcoma in the Appendicular Skeleton: Differentiating Features. *RadioGraphics* 1998; 18:1213-1237.
36. **Mirra JM.** Intramedullary cartilage and chondroid-producing tumors. In: Mirra JM, ed. Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1989; 439-535.
37. **Mirra JM, Gold R, Downs J, Eckard JJ.** A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones: a clinicopathologic analysis of 51 cases. *Clin Orthop* 1985; 201:204-237.
38. **Mirra JM.** Clinical guidelines for differentiating enchondroma from chondrosarcoma. *Complications Orthop* 1987; 2:89-107.
39. **Geirnaerd MJA, Hermans J, Bloem JL, et al.** Usefulness of radiology in differentiating enchondroma from central grade I chondrosarcoma. *AJR* 1997; 169:1097-1104.
40. **De Beuckeleer LHL, De Scheeper AMA, Ramon F.** Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: retrospective study of 79 patients. *Eur J Radiol* 1995; 21:34-40.
41. **Janzen L, Logan PM, O'Connell JX, Connell DG, Munk PL.** Intramedullary chondroid tumors of bone: correlation of abnormal peritumoral marrow and soft-tissue MRI signal with tumor type. *Skeletal Radiol* 1997; 26:100-106

42. **Korten AG, Berg HJ, Spincemaille GH, van der Laan RT, van de Wel AM**
Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:88-92
43. **Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, et al.** Chordomas and Chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995;36:887-97
44. **Unni KK. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11 087 cases**, 5th edn. Springfield: C. Thomas, 1996: 71-109, 143-185
45. **Huvos AG.** Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edn. Philadelphia :WB Saunders 1991: 85-155, 343-393
46. **Delling, G und Welkerling, H.** Pathomorphologie der malignen chondrogenen Knochentumoren. *Z. Orthop.* 1992 130:1-8
47. **Nojima T, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ.** Periosteal chondroma and periosteal chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1985 Sep;9(9):666-77.
48. **Pavon SJ, Bullough PG, Marcove RC** Mesenchymal chondrosarcoma. Medullary lesion of humerus. *N Y State J Med.* 1971 Jul 1;71(13):1662-4.
49. **Thomas C** Histopathologie : Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik, 14. Auflage Stuttgart Schattauer, 2006
50. **Freyschmidt J, Ostertag H** Knochentumoren, Klinik-Radiologie-Pathologie, *Springer-Verlag* 1988, S.179-193
51. **Greenspan A,** „Skelettradiologie“ *Urban & Fischer, München Jena* 3.Auflage , 2003

7 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Sauter für das schnelle und unkomplizierte Übernehmen meiner Dissertation, sowie für die effektiven Hilfeleistungen, die mich zum Abschließen dieser Arbeit gebracht haben.

Diese Doktorarbeit widme ich meiner Mutter, die immer für mich da ist und war und die mir immer alles ermöglicht hat. Danke.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katja Kuen
Geburtsdatum	12. 09.1979
Geburtsort	Berlin
Familienstand	ledig

Schulischer Werdegang

Grundschule	1985 – 1989
Gymnasium	1989 – 1998
Abitur	1998

- Ausbildung zur Rettungssanitäterin 1999

Universitärer Werdegang

Beginn:	Sommersemester 2001
1. Ärztliche Prüfung	Frühjahr 2003
Staatsexamen	Oktober 2007

- Famulaturen
2005 Wien, AKH
2006 Berlin, St. Getrauden KrankenhausXXX
- PJ-Tertiale
1. Tertial UKE Chirurgie
2. Tertial UKE Innere
3. Tertial AK Barmbek Radiologie
- Seit dem Physikum Tutorin für Biochemie
- 3 Jahre im Studiendekant der Universität Hamburg aktiv mitgearbeitet

9 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: