

Aus dem ehem. Institut für Osteopathologie
Direktor: Professor Dr. Günter Delling

Pathologisches Institut der Universität Hamburg

**Histologische Differenzierung des intraossären Hämangioms
Eine retrospektive Analyse von 170 Fällen des
Hamburger Knochentumorregisters**

Dissertation zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Universität Hamburg

vorgelegt von

Martin Husmann
aus Mülheim an der Ruhr

Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 18.06.2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. G. Delling

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. H. Schäfer

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. W. Rüther

GLIEDERUNG

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition des Hämangioms	1
1.2	Ziel der Arbeit	2
1.3	Befunde des Hämangioms	3
1.3.1	Historischer Rückblick	3
1.3.2	Klinik	4
1.3.3	Radiologie	6
1.3.4	Kontaktradiographie	8
1.3.5	Makroskopie	9
1.3.6	Histologie	9
1.3.7	Differentialdiagnosen	11
1.3.8	Therapie und Prognose	14
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Untersuchtes Material	17
2.2	Auswertung	18
2.3	Angewandte Methoden des untersuchten Materials	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Altersverteilung	20
3.2.	Geschlechtsverteilung	20
3.3	Lokalisationsverteilung	22
3.4	Histologische Auswertung	28

3.4.1	Kavernöses Hämangiom	29
3.4.2	Kapilläres Hämangiom	38
3.4.3	Kavernös-kapilläres Hämangiom	45
3.4.4	Epitheloides Hämangiom	49
3.4.5	Spindelzell-Hämangiom	57
3.5	Radiologische Auswertung	60
3.5.1	Schädel	60
3.5.2	Obere Extremität	68
3.5.3	Untere Extremität	76
3.5.4	Wirbelsäule	84
3.5.5	Rippe	88
3.5.6	Becken und Os sacrum	91
4	DISKUSSION	96
5	ZUSAMMENFASSUNG	118
6	LITERATURVERZEICHNIS	120
7	DANKSAGUNG	134
8	LEBENS LAUF	135

1 EINLEITUNG

1.1 Definition des Hämangioms

Definition der WHO:

„Bei dem Hämangiom handelt es sich um eine benigne Läsion, die aus neugebildeten kapillären oder kavernösen Blutgefäßen besteht“. [42]

Die Hämangiome gehören zu den seltenen benignen Knochentumoren. Sie machen trotz des Gefäßreichtums der Spongiosa nur ca. 1% aller primären Knochentumoren aus [25,64,81,83,109]. Die häufigste Lokalisation der Hämangiome sind der Schädel und die Wirbelsäule. Hier treten sie bevorzugt an der Brust- und Lendenwirbelsäule auf und werden in der Regel zufällig entdeckt [25,26,42,63,64,81,83,101,109,132,133]. Bei allen Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule ist mit einer Prävalenz von ca. 1% zu rechnen [13,42]. Autoptisch wurden in ca. 10-12% eines nichtselektionierten Autopsiematerials Wirbelkörperhämangiome nachgewiesen [110,121]. Das Hämangiom ist somit der häufigste benigne Tumor der Wirbelsäule [132]. Alle anderen Lokalisationen sind eher selten [10,25,26,35,41,42,59,62,64,69,81,83,91,99,109,112,126,135].

Es gibt histologische Varianten von Hämangiomen, die entsprechend der überwiegenden Art ihres Gefäßanteils in einzelne Entitäten eingeteilt werden: Man unterscheidet die weitlumige kavernöse Form, die englumige kapilläre Form, die epitheloide, teilweise großzellige Form, die arteriovenöse und die venöse Form [30,134].

Innerhalb der einzelnen Entitäten ist eine genaue Zuordnung aufgrund der morphologischen und radiologischen Variationsbreite im Einzelfall schwierig. Die Abgrenzung zu intermediär malignen angiogenen Tumoren, wie z.B. dem epitheloiden

Hämangioendotheliom, oder zu malignen angiogenen Tumoren, wie dem Angiosarkom kann teilweise problematisch sein [18,19,25,26,32,36,42,60,74,80,81,89,90,123,125,132].

Sowohl eine genaue Abgrenzung der Entitäten als auch die genaue Abtrennung von malignen Formen erfordert eine genaue Kenntnis eben dieser morphologischen Unterschiede, da eine Therapie und somit der Verlauf der Krankheit von der präzisen Diagnostik abhängig ist [3,60,80,89,90,132].

1.2 Ziel der Arbeit

Anhand der Definition der WHO scheint es, als ob die Diagnose eines Hämangioms leicht zu stellen ist; sind die Kriterien einer Diagnose doch klar definiert.

Doch ein Blick in die Literatur zeigt, wie schwierig die Zuordnung einer bestimmten Entität (insbesondere die des epitheloiden Hämangioms) sein kann [19,32,60,73,80,89,90]. Die Klassifikation vaskulärer Läsionen wird kontrovers diskutiert, insbesondere im Hinblick auf die biologische Wertigkeit von Tumoren ungewisser Dignität [42,81,89,90]. Neuere Erkenntnisse sowie das positive „Outcome“ von Fällen mit vermeintlich infauster Prognose erfordern eine kritische Überprüfung der alten Definitionen und gehen nicht selten mit Änderungen der ursprünglichen Klassifikationen einher [22,37,42,60,80,89,90,95].

Auch die Abgrenzung zu den so genannten Gefäßmalformationen weist sowohl definitionsbedingte als auch ätiologische Schwierigkeiten auf, ergeben sich doch ähnliche morphologische Gemeinsamkeiten [29].

Das Kollektiv an angiogenen Tumoren im Hamburger Knochentumorregister umfasst mehr als 150 Fälle und schafft somit Voraussetzung für eine Analyse dieser Entität. Diese Fälle wurden erneut mikroskopisch aufgearbeitet, mit den Daten in der Literatur verglichen, um Gemeinsamkeiten zu bestätigen und Besonderheiten, die die Diagnose Hämangiom eventuell erleichtern könnten, aufzufinden.

Insgesamt wurden 170 Fälle von Hämangiomen histologisch und radiologisch untersucht. Die Fälle im Hamburger Knochentumorregister wurden nach aktuellem Stand untersucht und die Diagnosen bestätigt oder in Frage gestellt und teilweise geändert.

Ziel soll es sein, einen Überblick über die Tumorentität der intraossären Hämangiome anhand der Auswertung der vorliegenden 170 Fälle und der kritischen Diskussion der publizierten Literatur zu liefern. Darüber hinaus soll die Arbeit als diagnostischer Leitfaden dienen.

1.3 Das Hämangiom

1.3.1 Historischer Rückblick

Der erste Fallbericht eines intraossären Hämangioms geht bereits auf Toynbee zurück und stammt aus dem Jahre 1845 [122]. Virchow beschrieb 1867 ein Hämangiom im Sternum [92]. Matveev 1886 und Dyakonov 1889 berichteten von einem Hämangiom des Schädels [92]. Der erste komplette und veröffentlichte Bericht eines Hämangioms in einem Extremitätenknochen stammt von Hitzrot 1917 [56].

1.3.2 Klinik

Die Mehrzahl der intraossären Hämangiome, besonders die des Schädels und der Wirbelsäule, bleibt asymptomatisch und wird als Zufallsbefund entdeckt [25,26,42,59,64,81,83,101,109,132,134].

Knochendeformitäten und Schwellungen des Knochens können ein erster Hinweis auf ein intraossäres Hämangiom sein [3,25,42,59,81,83,109].

Die Komplikationen, die durch Hämangiome hervorgerufen werden können, sind von der Lokalisation, der Größe und ihrer aggressiven Haltung abhängig.

Ein Hämangiom des Schädels oder des Röhrenknochens kann durch eine lokale Schwellung klinisch auffällig werden. Durch intraossäre Druckerhöhung kommt es zu einer vagen Schmerzsymptomatik. Frakturen eines Röhrenknochens sind eher selten [3,25,26,59,64,81,109]. Gelegentlich sind intraossäre Hämangiome auch mit kutanen oder subkutanen Hämangiomen vergesellschaftet [42]. Hämangiome an der Wirbelsäule besitzen ihren eigenen Charakter. Symptome sind dann zu erwarten, wenn sich ein Wirbelkörper- oder Wirbelbogenhämangiom in den Spinalkanal oder in den Bereich der Nervenaustrittskanäle entwickelt [14,25,26,42,43,73,81,83,109,132]. Eine pathologische Wirbelkörperfraktur auf der Basis eines Hämangioms kann eine entsprechende Klinik hervorrufen (lokalisierte, radikuläre Schmerzen, Paralyse von einer oder mehreren Extremitäten, Blasen- und Darmfunktionsstörungen, sensorische Defizite aufgrund der Nervenkompression) [5,14,25,26,42,43,81,83,109,132]. Die sehr seltenen Kieferläsionen können klinisch auffällig werden mit dem Verlust eines oder mehrerer Zähne. Über Blutung aus dem Tumor wird kontrovers diskutiert. Schwerste Blutungen nach Zahnextraktion im Bereich eines Hämangioms der Mandibula sind berichtet worden [98].

Ein seltenes Phänomen ist das Auftreten einer Osteomalazie oder Rachitis, die durch eine Hyperphosphaturie induziert wird [81,100].

Hämangiome können in jedem Lebensalter auftreten. 70-75% der diagnostizierten Hämangiome verteilen sich bei den Patienten zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr, 25% zeigen einen Peak in der 5. Lebensdekade [25,42,64,81,132].

Es besteht keine eindeutige Geschlechterverteilung, doch liegt das Verhältnis von Frauen zu Männern, die erkranken, leicht auf der Seite der Frauen [25,42,64,73,83,132]. Eine mögliche Schwangerschaftskorrelation wird diskutiert [30,65].

Lokalisiert sind Hämangiome bevorzugt am Schädel und in der Wirbelsäule [25,26,42,64,81,83,101,109,132,133].

Am Schädel sind sie in der Diploe zentriert und sitzen normalerweise in den frontalen und parietalen Regionen [81]. Die Gesichtsknochen werden extrem selten miteinbezogen. Bevorzugt betroffene Regionen im Kiefer-Gesichts-Bereich sind die Mandibula, das Jochbein und die Maxilla [49].

In der Wirbelsäule sind die Hämangiome als gutartiger Tumor am meisten vertreten [132].

Es folgen die Skapula, die Rippen, die Klavikula und das Becken [64,83,109].

Die langen Röhrenknochen der Extremitäten sind selten betroffen. Sie werden hauptsächlich in der Tibia, Fibula oder im Humerus gefunden [25,26,42,59,81,84,101].

Die Tumoren sind überwiegend metaphysär oder meta-/diaphysär gelegen, die Epiphyse kann aber auch miteinbezogen sein [25,26,42,59,83].

Einige Autoren sehen eine bevorzugte Verteilung der Hämangiome je nach histologischem Typ [26,30,42,73,101].

Auch periostal gelegene Hämangiome sind in der Literatur beschrieben und treten eher an den langen Knochen auf [21,51,61,94,115].

Wie oben bereits erwähnt, sind viele Hämangiome asymptomatisch oder werden erst zufällig bei Autopsien entdeckt [110,121]. Unter einer solchen Häufung von zufällig beobachteten Hämangiomen, z.B. an der Wirbelsäule (Hämangiome werden in etwa 1% aller Röntgenuntersuchungen nachgewiesen), die in den seltensten Fällen biopsiert werden, ist es natürlich nicht möglich, zuverlässige Angaben über die relative topographische Häufigkeitsverteilung von Hämangiomen im Gesamtskelett zu erhalten [42].

1.3.3 Radiologie des Hämangioms

Normale Röntgenbilder sind für die Auswertung in den meisten Fällen ausreichend. Allerdings weist die radiologische Darstellung der Hämangiome eine große Variationsbreite auf. Einerseits ergeben sich Unterschiede anhand der Lokalisation, andererseits auch innerhalb des gleichen Knochens und der histologischen Variante des Hämangioms. Deshalb muss jede Lokalität separat hinsichtlich ihrer typischen Merkmale beschrieben werden.

Radiographische Strukturen können je nach Lokalisation unspezifisch sein [101,109] und eine weitere bildgebende Abklärung erfordern. Dies ist besonders bei extraspinalen Hämangiomen der Fall, die andere Neoplasmen, wie z.B. Myelome oder auch Metastasen imitieren können [132].

Bei unsicheren Befunden erfolgt eine ergänzende Bildgebung mittels Computertomographie (CT). Hier sind besonders Änderungen in der Knochen trabekelstruktur zu erkennen [83].

Um das umliegende Weichteilgewebe oder extraossäre Anteile der Hämangiome beurteilen zu können, bedient man sich der Magnetresonanztomographie (MRT). Hier stellen sich die Hämangiome in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung (Gefäßanteil, Fettanteil) in den verschiedenen gewichteten Bildern mit unterschiedlicher Signalintensität dar [9,83].

Hämangiome der *Wirbel* erscheinen oft als wabige oder strähnige Strukturtransformationen der Wirbelkörper. Die feinen Spongiosabälkchen sind rarefiziert und stellen sich als grobe, vertikal verlaufende Trabekel dar. Auch feine wabig-netzige Spongiosaverdickungen können auf das Vorliegen eines Wirbelkörperhämangioms hinweisen [26,42,64,66,81,83,109,132].

Die Wirbelkörpergröße und -form ist in der Regel erhalten. Bei aktiven Wirbelkörperhämangiomen sind Wirbelbrüche nicht selten [12,67].

Hämangiome der *Schädelkalotte* besitzen die Fähigkeit zum expansiven Wachstum und können eine sonnenstrahlartige Periostreaktion hervorrufen. Dieses Röntgenzeichen ist jedoch nicht pathognomonisch für ein Hämangiom [25,26,42,64,81,83,109,132].

Ein zum Teil seifenblasenähnliches Destruktionsmuster können Hämangiome im *Beckenbereich* hervorrufen [42].

An den *Röhrenknochen* erscheinen Hämangiome überwiegend als scharf begrenzte Osteolyseherde, die häufig von einer mäßiggradigen Randsklerose umgeben sind. Der osteolytische Defekt kann „leer“ (zystisch), d.h. ohne Binnenstruktur sein. Meistens finden sich in ihm aber kavernenartige Binnenstrukturen in Form von irregulären Streifen, ähnlich einer Honigwabe [26,42,71,81,83,84,101,120,126,132,134].

Periostale Reaktionen bei intraossären Läsionen sind nur dann zu beobachten, wenn die Geschwulst die Kompakta weitgehend abgebaut hat. Gelegentlich lösen Hämangiome extreme reaktiv-reparative Knochenneubildungen aus [42].

Die *angiographische Darstellung* von Hämangiomen des Knochens kann sehr unterschiedlich ausfallen. Stark vaskularisierte intraossäre Prozesse zeigen ein dementsprechend hypervaskularisiertes Bild häufig mit Korkenziehergefäßen und Gefäßseen. Manche Hämangiome sind jedoch angiographisch völlig stumm [42,83].

Im *Computertomogramm* ist es möglich, nach Kontrastmittelgabe Hämangiome darzustellen. Manche zeigen durchaus ein deutliches Kontrastmittelenhancement [42,84]. Die CT-Untersuchung ist gerade für Wirbelkörperhämangiome mit klinischer Beschwerdesymptomatik sinnvoll, vor allem wenn es darum geht, den vielleicht in den

Spinalkanal prolabierten Geschwulstanteil darzustellen [42,101]. Im CT stellen die Wirbelhämangiome im charakteristischen Fall ein Muster aus zahlreichen Punkten (auch als „Tupfen“- oder „Polka-dot-Bild“ bezeichnet), das dem Querschnitt der verbreiterten Trabekel entspricht, dar [25,26,66,67,81,132]. Diese Kombination aus fetthaltigen Bezirken zwischen groben vertikalen Knochentrabekeln mit lytischen Bezirken, die ein starke Kontrastmittelanreicherung in den nichtfettigen und nichtossären Abschnitten zeigen, ist hochspezifisch für das Vorliegen eines Wirbelhämangioms [42].

In der *Magnetresonanztomographie* stellen sich Hämangiome mit dominierender Fettmatrix hyperintens in der T1-, intermediär hyperintens in der T2-Wichtung und hypointens in der fettsupprimierten T2-Wichtung dar [42,67,107,132]. Dominiert der vaskuläre Anteil der Geschwulst, also handelt es sich um aggressivere (mehr Weichgewebsstroma, weniger Fett) und damit häufig symptomatische Hämangiome, zeigt sich eine Signalitätsminderung im T1-gewichteten Bild und eine Signalitätssteigerung bei der T2-Wichtung [12,66,67].

Aktive und symptomatische Hämangiome sollten sowohl mit CT als auch mit der MRT untersucht werden. Vertebrale Hämangiome, die sich im MRT durch einen vermehrten Fettanteil darstellen, sind im Gegensatz zu den gefäßreicheren Hämangiomen mit weniger Symptomen verbunden [12,67].

1.3.4 Kontaktradiographie

Von manchen Präparaten dieser Serie sind Kontaktradiographien angefertigt worden. Auf diese Weise gelingt es, die Gesamtausdehnung des Tumors zu erfassen und osteolytische bzw. osteoblastische Abschnitte des Tumors zu charakterisieren. Kontaktradiographien stellen ein Bindeglied zwischen den bildgebenden Verfahren der Radiologie, dem makroskopischen Befund eines Tumors sowie den histologischen

Veränderungen bzw. der zugrunde liegenden Matrixbildung mit Mineralisation dar. Die Kontaktradiographien werden bei der histologischen Befundung in die Gesamtbeurteilung des Tumors mit übernommen [20].

1.3.5 Makroskopie des Hämangioms

Angiogene Tumoren manifestieren sich entsprechend ihres Gefäßreichtums als dunkelrot demarkierte schwammartige Masse. Der originäre Knochen kann zerstört oder reaktiv vermehrt sein, wonach die Konsistenz entweder weich oder hart ist, im letzten Fall mit variierender Knochendichte. Die neugebildeten Gefäßräume liegen so in einem Knochenmaschenwerk. Die reaktive Knochenbildung kann je nach Lokalisation verschieden sein. Weil die meisten Hämangiome kavernösen Typs sind, erkennt man bereits makroskopisch eine wabige Struktur, vertikal, gerade bei den Wirbelhämangiomen, oder auch radiär, besonders im Schädel. Die Kortikalis kann intakt, verschmälert, aufgetrieben oder auch zerstört sein. Am Schädel kann, je nach expansivem Wachstum, meistens die Tabula externa destruiert sein. Wirbelhämangiome erscheinen oft aufgetrieben. Ihre Größe variiert von einigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern [25,42,63,64,83,109].

1.3.6 Histologie

Das Hämangiom zeichnet sich histologisch durch mehrere Entitäten aus, eingeteilt entsprechend ihres Gefäßanteils: kavernös, kapillär, arteriovenös und venös. Diese Arten können koexistieren. Ebenfalls zu den gutartigen Gefäßtumoren zählen das epitheloide Hämangiom, welches sich als eigene Entität aufgrund seines gutartigen Verlaufs von den übrigen malignen epitheloiden endothelialen Tumoren abgrenzt, und das Spindelzell-Hämangiom (früher: Spindelzell-Hämangioendotheliom), welches in einer retrospektiven Betrachtung neu klassifiziert wurde [30,60,80,89,90,95].

Histologisch zeigen die *kavernösen Tumoren* mittelgroße oder große dünnwandige Hohlräume, die mit einer Schicht Endothel ausgekleidet sind, ohne Atypien, ohne Proliferation und mit einer dünnen fibrösen Wand. Meistens findet man Blut in den Hohlräumen, Thrombosierungen und Kalzifikationen können vorkommen [25,26,30,42,83,101,108].

Die *kapillären Hämangiome* sind wesentlich seltener im Knochen vorzufinden als die kavernösen Hämangiome. Sie bestehen aus Lobuli von englumigen Kapillaren mit einigen größeren ernährenden Gefäßen. Die Blutgefäße sind entweder rund, oval oder polygonal. Die Nuklei sind oval geformt, beinhalten kondensiertes Chromatin mit kleinen zerstreuten Nukleoli und selten Mitosen. Die Kerne können verschieden sein, allerdings bestehen nur geringfügige Größenunterschiede (der größte Nukleus ist höchstens dreimal größer als der kleinste) [25,30,81,101,108].

Beide Entitäten können auch parallel in einem Tumor vorkommen. In diesem Fall spricht man von einem Mischtyp oder gemischtem Hämangiom.

Das *epitheloide Hämangiom* besteht aus kleinkalibrigen Kapillaren mit prominenten epitheloiden Endothelzellen, die in das Gefäßlumen hineinragen. Die Tumorzellen säumen Gefäßspalten oder bilden solide Tumornester. Die Zellkerne sind lobuliert, vesikulär, Kerneinkerbungen und Nukleolen können vorkommen, doch ohne ausgeprägte Kernatypie oder Hyperchromasie. Das Zytoplasma ist eosinophil und enthält häufig eine oder mehrere große freie Vakuolen. Mitosen kommen vereinzelt vor. Das Stroma besteht aus losem, faserartigem Bindegewebe, das häufig ein entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen aufweist. Multifokales Auftreten ist beschrieben [13,25,30,73,89,90,116,132].

Das *arteriovenöse Hämangiom* ist durch eine große Anzahl von Gefäßen unterschiedlicher Lumina gekennzeichnet, die sich aus Venen und Arterien

zusammensetzen. Ähnlichkeiten zu kavernösen oder kapillären Hämangiomen wie z.B. Thrombosierungen und Kalkbildungen erschweren die Diagnosestellung. Häufig sind Shunts zwischen den einzelnen Gefäßabschnitten vorhanden. Sie sind im Knochenextrem selten und befallen nahezu ausnahmslos die Weichteile [30].

Venöse Hämangiome bestehen aus dickwandigen Gefäßen, die auch eine Muskelschicht besitzen und deren Lumen ebenfalls variiert. Thrombenbildung führt auch hier zu Verwechslungen mit kavernösen Hämangiomen [30].

Histologisch stellen *Spindelzell-Hämangiome* meist gut umschriebene Tumoren dar, die neben einer kavernösen Komponente aus zytologisch blanden Spindelzellen ohne erhöhte proliferative Aktivität, assoziiert mit irregulär konfigurierten, häufig kollabierten Gefäßräumen bestehen. Des Weiteren finden sich neben den Spindelzellen einzeln oder in Klustern angeordnete, runde oder polygonale, epitheloide, endotheliale Zellen mit klar erkennbaren zytoplasmatischen Vakuolen [30,60,80,95].

1.3.7 Differentialdiagnosen

Die Vielfalt der morphologischen Variationsbreite der Hämangiome kann eine eindeutige Zuordnung oft erschweren. Besonders die Abgrenzung zu malignen vasogenen, intraossären Tumoren, z.B. das epitheloide Hämangioendotheliom, ist teilweise problematisch [108].

Radiologisch wird wieder zwischen den verschiedenen Aufstellungsorten unterschieden.

Am Schädel müssen das eosinophile Granulom und die Dermoidzyste genannt werden. Hier ist das Fehlen der für das Hämangiom charakteristischen Spikulae in der Differentialdiagnose wegweisend. Durchgewachsene Meningeome können durchaus Spikulae ausbilden. In diesem Fall zeigt das CT oder MRT den Zusammenhang mit den

Hirnhäuten auf. Ein Problem könnten das Osteosarkom oder bestimmte Metastasen (z.B. Schilddrüsenkarzinom) darstellen, die ebenfalls mit Spikulaebildung einhergehen können [42,63,83,109,132].

Die Hämangiome der Röhrenknochen können maligne Gefäßtumoren (z.B. das Hämangioendotheliom) imitieren, die aber in der Regel mit einer deutlicheren Schmerzsymptomatik einhergehen [42]. Die fibröse Dysplasie ist ebenfalls zu nennen, vor allem wenn die Läsion überwiegend strahlentransparent ist [83,109]. Überwiegt die sklerotische Komponente, muss die chronische Osteomyelitis oder aber auch ein malignes Lymphom in die Überlegungen mit einbezogen werden [42]. Bei vorwiegend osteolytischem Erscheinungsbild ist das Spektrum je nach Lokalisation weit und reicht vom oben erwähnten eosinophilen Granulom über das Adamantinom bis hin zu Metastasen [42,63]. Das solitäre Hämangiom in einem kleinen Röhrenknochen, wie z.B. Mittelhand- oder auch -fußknochen, kann als expansiv erscheinen und somit das Bild einer aneurysmatischen Knochenzyste vortäuschen [83].

Hämangiome des Wirbels rufen in der Regel ein so charakteristisches Bild hervor, dass die Diagnose relativ unproblematisch erscheint. Bei signifikanter Osteopenie können die Wirbel manchmal vertikale Streifen zeigen ähnlich einem Wirbelkörperhämangiom [42,83]. Die Osteoporose als mögliche Differentialdiagnose zu nennen ist deshalb nicht ganz einfach, wird sie doch u.a. als ätiologischer Faktor eines Wirbelhämangioms diskutiert (s. Diskussion). Bei einer pathologischen Fraktur kann das radiologische Erscheinungsbild derart verändert sein, so dass auch das multiple Myelom sowie Metastasen zu nennen sind [42]. Beim Morbus Paget ist der Wirbel, im Gegensatz zum Hämangiom, häufig vergrößert, die Deck- und Grundplatten sind entweder unscharf oder deutlich sklerosiert („Bilderrahmenwirbel“) [42,63,83]. Die Veränderungen beziehen eher als beim Hämangiom auch die Bogenpartien mit ein [42,83].

Bei der *histologischen* Untersuchung sind separierte Läsionen der Skelettangiomatose von solitären Hämangiomen nicht zu unterscheiden. Die Diagnose beruht letztlich auf dem ausgiebigen Befall des übrigen Skeletts [25,26,81]. Je nach Entität des Hämangioms (z.B. epitheloides Hämangiom) können Übergangsformen von

Endothelzellen ähnlich denen beim Hämangioendotheliom eine genaue Differenzierung erschweren. Histologisch besteht das epitheloide Hämangioendotheliom aus soliden Nestern oder anastomosierenden Strängen epitheloider, zytoplasmareicher Zellelemente, die sich zu schlanken Gefäßkanälen in allen Stadien der Angiogenese gruppieren. Im Gegensatz zum epitheloiden Hämangiom hat das epitheloide Hämangioendotheliom seine lobuläre Architektur meist verloren. Das interstitielle Bindegewebe des epitheloiden Hämangioendothelioms ist typischerweise myxoid, und Tumorzellinfiltrate sind in eine basophile Grundsubstanz eingebettet, die dem Aspekt hyalinen Knorpelgewebes ähnlich ist. Die Mitoserate ist niedrig und übersteigt im Allgemeinen 1-2 Mitosefiguren pro Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung nicht. Das Zytoplasma ist homogen eosinophil, und die runden Kerne haben prominente Nukleolen. Die Kerne zeigen eine deutlichere Größenvariation sowie ausgeprägtere Kernatypien als dies für das epitheloide Hämangiom zutrifft. Bei stärkerer Ausprägung kann dies sogar die Abgrenzung vom epitheloiden Angiosarkom erschweren [13,30,80,89,90,108].

Kavernöse Hämangiome können aufgrund des Fehlens von Blut in den Gefäßlumina zu Verwechslungen mit Lymphangiomen führen [25,26,42,63,64,109,132]. Auch über Fälle mit kombiniertem Auftreten von Hämangiom und Lymphangiom in einem Tumor wurde berichtet [64]. Auch reaktive und regressive Veränderungen (z.B. Thrombenbildung, Hämosiderin- und Kalkablagerungen, Vernarbungen) erschweren die Diagnose [25].

Gefäßmalformationen sind ebenfalls von den Gefäßtumoren abzugrenzen. In den letzten 10 Jahren ist eine nosologische Klassifikation entworfen worden, die die vaskulären Läsionen in zwei Hauptkategorien einteilt: Tumoren mit eigenständigem Proliferationspotenzial, im Gegensatz zu Malformationen, im Wesentlichen ohne proliferative Aktivität [29].

1.3.8 Therapie und Prognose

Asymptomatische kleine Hämangiome erfordern keine Behandlung [25,83,109]. Sogar von spontaner Remission ist berichtet worden [70,109]. Hämangiome, die sehr groß sind und/oder klinisch auffällig werden, erfordern eine therapeutische Intervention. Die Behandlungsverfahren hängen von der Lokalisation, der Schwierigkeit der Symptome sowie der medizinisch vorhandenen Sachkenntnis ab. Symptomorientierte Behandlung und klinische Beobachtung können als „first-line“ Management eingesetzt werden, besonders in Fällen mit milden bis gemäßigten Symptomen [64]. Wenn dieses nicht mehr ausreicht oder eine konservative Behandlung nicht möglich ist, sind andere Behandlungsverfahren angezeigt, die sich abhängig vom Aufstellungsort der Hämangiome voneinander unterscheiden.

Bei vertebrealen Hämangiomen stehen die perkutane Vertebroplastie und Kyphoplastie, die Embolisation, Strahlen- und Thermoablation und die Sklerosierungsbehandlung zur Verfügung [5,6,9,23,24,31,33,40,44,48,52,53,54,55,57,58,77,82,118].

Hekster et al. [54,55] beschrieb als erster die *Embolisation* als therapeutische Maßnahme. Heute ist sie als alleinige Intervention nicht unproblematisch, da es sehr schwierig ist, alle Gefäßproliferate zu verschließen. Daher sind Rezidive zu erwarten [42].

Eine Embolisationsbehandlung vor einer *Operation*, die z.B. bei therapierefraktären Fällen oder pathologischen Frakturen indiziert sein kann, kann die Vaskularisation einer solchen Läsion reduzieren und somit das intraoperative Blutungsrisiko minimieren [42].

Die chirurgische Intervention umfasst die en bloc-Exzision, Dekompression durch Laminektomie, Resektion der reaktiven Knochenneubildungen, das sog. „bone grafting“ sowie den Einsatz von Prothesen [25,81,83,109].

Der chirurgische Eingriff kann mit einer postoperativen *Strahlentherapie* zur Schmerzlinderung (vermutlich aufgrund der antiinflammatorischen Eigenschaften) und Symptomprävention kombiniert werden [25].

Freyschmidt et al. [42] halten die Radiatio besonders an der Wirbelsäule nicht mehr für zeitgemäß und verwenden dort die von Heiss et al. [52] veröffentlichte Sklerosierungsbehandlung.

Die *perkutane CT-gesteuerte Alkohol-Ablation* von vertebrealen Hämangiomen mit Nerven- und/oder Nervenwurzelkompressionen wurde zuerst von Heiss et al beschrieben [24,53]. Die Injektion von hochprozentigem Alkohol fördert die Thrombosierung der pathologischen Gefäße und dadurch die Sklerosierung des Hämangioms.

Die Devaskularisation bewirkt eine Regression der Läsion und somit eine Dekompression der Nerven bzw. Nervenwurzel mit Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik [24,53]. Dem injizierten Alkohol wird Kontrastmittel beigefügt, um zu überprüfen, welche Tumorareale erreicht werden.

Die *Vertebroplastie* ist ursprünglich intraoperativ bei der chirurgischen Versorgung eines symptomatischen Wirbelkörperhämangioms eingesetzt worden [57]. Deramond et al. führte 1984 erstmals die *perkutane Vertebroplastie* unter radiologischer Kontrolle durch [57]. Die perkutane Vertebroplastie ist ein minimal-invasives Verfahren, bei dem Knochenzement (Polymethylacrylat=PMA) über eine Nadel in den geschwächten Wirbelkörper eingespritzt wird. Diese mechanische Unterstützung führt zur symptomatischen Entlastung und lässt eine frühe Mobilisation des Patienten zu [44,57]. Eine Variante der Vertebroplastie ist die *perkutane Kyphoplastie*. Bei diesem Verfahren werden Ballone in den Wirbelkörper eingebracht und der Wirbelkörper durch Auffüllen dieser Ballone aufgerichtet. Nach Entfernen der Ballone werden die entstandenen intravertebralen Hohlräume mit Knochenzement aufgefüllt. Durch die Kyphoplastie wird ein deutlich geringeres Risiko eines paravertebralen Zementaustritts erreicht als bei der perkutanen Vertebroplastie [45,68,72,78,96,119].

Die Prognose des Hämangioms ist grundsätzlich gut, spontane Rückbildungen sind beobachtet worden, Rezidive sind möglich [25,70,109,116]. Bösartige Entartungen sind praktisch unbekannt. Problematisch sind nur aktive symptomatische Hämangiome, da operative Eingriffe nicht zuletzt wegen möglicher stärkerer Blutungen risikoreich sind [42,63,81].

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Untersuchtes Material

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Betrachtung der Fälle mit einem Hämangiom des Hamburger Knochentumorregisters mit Analyse morphologischer Bestandteile dieser Entität. Es wurden vor allem die histologischen und die radiologischen Veränderungen des Tumors analysiert. Die Kriterien für ein Hämangiom sind in der Literatur zwar eindeutig beschrieben, so dass eine Diagnose dieser Entität einfach zu stellen scheint. In der Praxis bereitet die eindeutige Diagnose eines benignen Prozesses auch aufgrund neu definierter Erkenntnisse und Erfahrungen häufig Schwierigkeiten und muss zum Teil neu gestellt werden.

Das Hamburger Knochentumorregister verfügt über mehr als 100 Fälle mit Hämangiom, die in dieser Studie anhand festgelegter Kriterien radiologisch und histologisch untersucht wurden. Es wurde auf besondere morphologische Veränderungen Wert gelegt, die eine Diagnose des Hämangioms erleichtern könnten, vor allem in Bezug auf die Abgrenzung gegenüber anderen, sich ähnlich darstellenden Entitäten (z.B. niedrig-maligne oder maligne Gefäßtumoren).

Untersucht wurden insgesamt 170 Fälle von Hämangiomen, die im Zeitraum von 1977 bis 2004 in der Abteilung für Osteopathologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf eingegangen sind, diagnostiziert und in das Hamburger Knochentumorregister aufgenommen.

Es wurden alle Fälle mit einem intraossären Hämangiom, die im Hamburger Knochentumorregister registriert sind, untersucht. Dazu gehören auch die Fälle, die damals trotz möglicher Differentialdiagnosen als Hämangiom klassifiziert worden

waren. Aufgrund jetziger Erkenntnisse und neuerer Befunde konnte sich jetzt auf eine Diagnose festgelegt werden.

Röntgenbilder, die zur Diagnostik hinzugezogen wurden, lagen in 54 % (91 Fälle) vor. In 17% (28 Fälle) lagen zusätzlich CT, MRT und/oder Kontaktradiographien vor, die zur genaueren Bestimmung von Lokalisation und Ausbreitung der Läsion hinzugezogen wurden. Bei 46% (78 Fälle) konnte keine Zweitsicht der Bilder erfolgen, so dass sich die Diagnose eines Hämangioms ausschließlich anhand der histologischen Präparate verifizieren ließ.

Lediglich in zwei Fällen stützte sich die Diagnose primär auf radiologische Bilder.

2.2 Auswertung

Zur Erhebung der histologischen und radiologischen Daten wurde ein standardisierter Untersuchungsbogen ausgearbeitet. Im ersten Teil wurden Informationen über Name, Alter und Geschlecht des Patienten, Subentität des Hämangioms sowie Art des Bildmaterials gesammelt.

Der zweite Teil befasste sich vor allem mit den radiologischen Merkmalen wie Lokalisation, Abschnitt, Lage, Begrenzung, Zustand der Kortikalis, Sklerosierung, Lyse, Größe des Tumors und extraossärer Anteil.

Der dritte und umfangreichste Teil beinhaltete die histologischen Merkmale des Tumors. Hier wurde eine Einteilung in die Subentitäten nach allgemeinen morphologischen Kriterien vorgenommen. Diese umfassten Gefäßweite, Endothelaufbau, Zelldichte, Form, Kernpolymorphien, Mitosen. Abschließend wurden noch allgemeine histologische Informationen wie reaktive Knochenneubildung, Thrombosierungen, Hämosiderinablagerungen und entzündliches Infiltrat einbezogen.

Im vierten Teil wurde die Anzahl von Rezidiven und Sektionsfällen, also post mortem diagnostizierter Fälle, registriert.

2.3 Angewandte Methoden des untersuchten Materials

Histologisch wurden sowohl Paraffinschnitte mit und ohne EDTA-Einbettung als auch Acrylatschnitte verwendet. Vorteil der unentkalkten Präparation ist die Möglichkeit, mineralisierten Knochen und Osteoid voneinander zu unterscheiden. Ein weiterer Vorteil gegenüber paraffineingebettetem Material liegt in dem deutlich besseren Erhaltungszustand der Zellstrukturen sowie dem weitgehenden Fehlen von Schrumpfungartefakten. Neben den eingeschickten Präparaten und radiologischen Bildern kam auch Makroradiographie zum Einsatz. Zum Teil wurden Großschnitte und Cytologien erstellt.

Bei den Färbungen handelte es sich vor allem um Hämatoxylin-Eosin-, PAS-, Goldner-, Movat-, Giemsa-, Toluidinblau- und Astra-Färbungen. Gelegentlich diente zum Eisennachweis die Berliner-Blau-Reaktion.

Die Immunhistochemie diente zum Nachweis bzw. zur Identifizierung bestimmter Strukturen in Gewebeschnitten, deren Abgrenzung nach Färbung mit den herkömmlichen Methoden nicht gelingt, insbesondere gegenüber malignen Gefäßtumoren. Hier sind besonders die Endothelmarker CD31, CD34 zu nennen, ebenso wie Actin, Vimentin, CD68 und der Proliferationsmarker Ki67 (MIB).

3 ERGEBNISSE

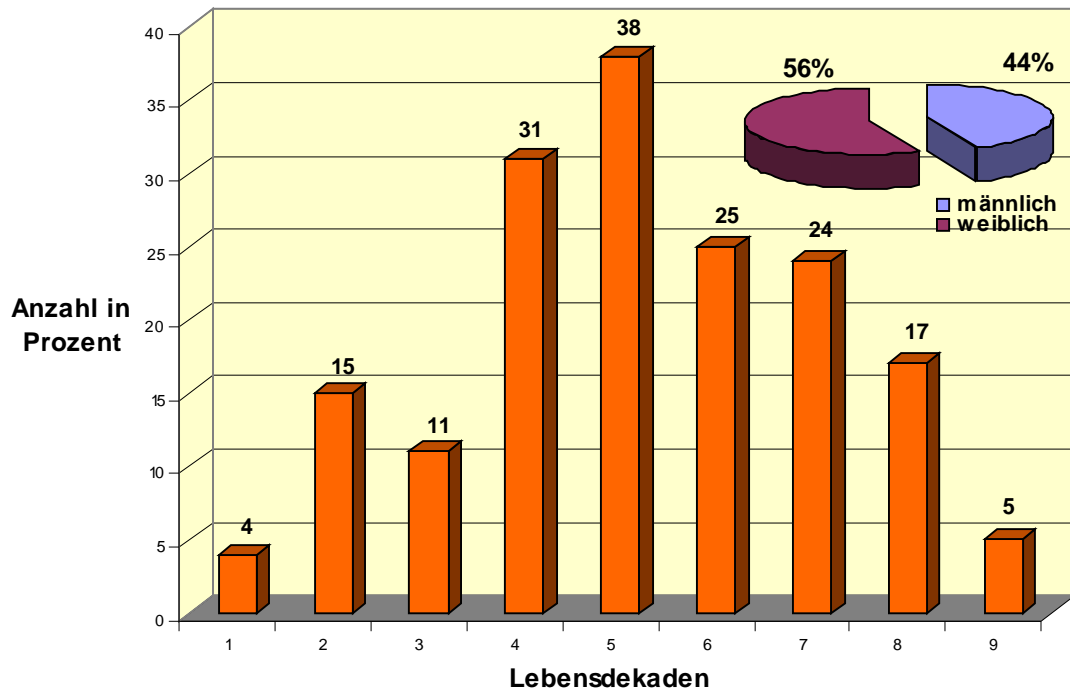
Im Zeitraum von 1977 bis 2004 waren im Hamburger Knochentumorregister ca. 14000 Knochentumore eingegangen. Davon wurden 220 als intraossäres Hämangiom diagnostiziert. Diese 220 Fälle von intraossären Hämangiomen wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht, und die Diagnose intraossäres Hämangiom bei 170 Fällen bestätigt. Dies macht einen Anteil von 1,2% aller eingegangenen Knochentumoren und 3,2% aller benignen Knochentumoren aus. In 50 Fällen wurde die Diagnose aus unterschiedlichen Gründen geändert.

3.1 Altersverteilung

Der jüngste Patient mit einem Hämangiom war 1 Jahr alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Das mittlere Lebensalter für alle Fälle lag bei 46,35 Jahren. Bei Frauen lag das mittlere Lebensalter bei 46,14 Jahren, bei den Männern bei 46,63 Jahren. 56% der Fälle traten bei Patienten in der 4. bis 6. Lebensdekade auf, also der Mehrzahl der Fälle.

3.2 Geschlechtsverteilung

Die untersuchten Hämangiome zeigten eine geringe Dominanz bei weiblichen Patienten. 56% (96 Fälle) betrafen Frauen und 44% (74 Fälle) betrafen Männer.



Grafik 3-1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Pat. mit Hämangiom des Hamburger Knochentumorregisters (Stand: 12/04)

Tab. 3-1: Auflistung der oben aufgeführten Grafik in Tabellenform

Lebensdekade	Anzahl	Prozent
10	4	2,4
20	15	8,8
30	11	6,5
40	31	18,2
50	38	22,4
60	25	14,7
70	24	14,1
80	17	10,0
90	5	2,9
100	0	0
SUMME	170	100

Geschlecht	
männlich	74
weiblich	96
gesamt	170

3.3 Lokalisationsverteilung

Von den insgesamt 170 Fällen von Hämangiomen im Hamburger Knochentumorregister sind 56 Fälle (33%) am Schädel lokalisiert.

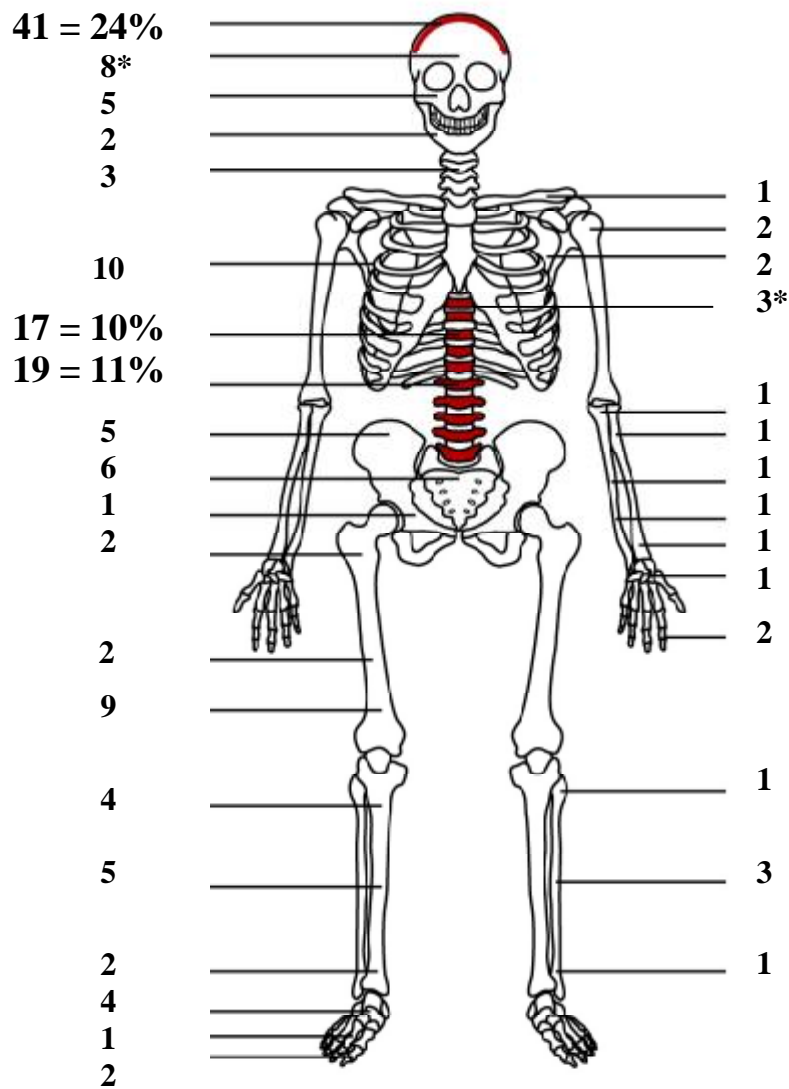
Davon entfielen 41 Fälle (73%) auf die Schädelkalotte, 5 Fälle (9%) auf die Maxilla und 2 Fälle (4%) auf die Mandibula. In 8 Fällen (14%) war eine genaue Lokalisationsbestimmung nicht mehr möglich.

Die Wirbelsäule war die zweithäufigste Prädilektionsstelle im Patientenkollektiv. Hier manifestierten sich insgesamt 42 Fälle. Dies verteilten sich mit 3 Fällen (7%) an der Halswirbelsäule, mit 17 Fällen (41%) an der Brustwirbelsäule und mit 19 Fällen (45%) an der Lendenwirbelsäule. Auch hier war in 3 Fällen (7%) eine nachträgliche Zuordnung hinsichtlich Lokalisation nicht mehr möglich.

6% (10 Fälle) der untersuchten Tumoren befanden sich in den Rippen.

Die restlichen 36% (61 Fälle) der Hämangiome verteilen sich auf das Becken und Os sacrum mit 7% (12 Fälle), die obere Extremität mit 8% (13 Fälle) und die untere Extremität mit 21% (36 Fälle).

Lediglich in einem Fall war keine Lokalisation bekannt.



Grafik 3-2: Lokalisationsverteilung der intraossären Hämangiome im Hamburger Knochtumorregister

* keine genaue Lokalisation mehr möglich

Tab. 3-2: Tabellarische Übersicht Kollektiv Hämangiome im KnTr HH

Kollektiv Hämangiome Hamburger Knochentumorregister					
Stand: 12/04					
Nr.	M.-Nr.	Entität	Alter	Geschlecht	Lokalisation
1	77/1345	kavernös	57	m	?
2	78/1154	kavernös	46	w	Schädelkalotte
3	79/1692	kavernös	46	w	Maxilla
4	80/0830	kavernös	42	w	Schädelkalotte
5	80/1704	kavernös	12	w	LWS
6	80/1926	kavernös	61	w	Rippe
7	80/2068	kavernös	54	w	Femur, distal
8	81/0050	kavernös	1	m	WS
9	81/1819	kavernös	47	m	Fibula
10	81/2056	kavernös	77	m	Schädelkalotte
11	82/0007	kavernös	81	m	BWS
12	82/1312	kavernös	13	m	Schädelkalotte
13	82/2241	kavernös	56	m	Schädelkalotte
14	83/0681	kavernös	32	w	Schädelkalotte
15	84/0647	kavernös	74	w	LWS
16	84/1377	kavernös	78	m	WS
17	84/2855	kavernös	40	w	Schädelkalotte
18	85/4134	kavernös	69	m	LWS
19	86/2628	kavernös	7	w	Scapula
20	86/3020	kavernös	32	w	Schädelkalotte
21	87/0970	kavernös	42	w	Schädel
22	87/3750	kap.-kav.	42	w	Schädelkalotte
23	88/2210	kavernös	86	m	BWS
24	88/3711	kavernös	56	w	Tibia, proximal
25	89/0548	kavernös	51	m	Femur, diaphysär
26	89/1897	kavernös	26	w	Rippe
27	89/1991	kavernös	48	m	Femur, distal
28	89/4004	kap.-kav.	61	w	Scapula
29	89/4422	kavernös	74	m	Femur, proximal
30	89/4711	kavernös	54	w	Schädelkalotte
31	90/1247	kavernös	45	m	Schädelkalotte
32	90/1559	kap.-kav.	49	m	BWS
33	90/3176	kap.-kav.	7	w	BWS
34	90/3983	kavernös	38	w	Os ileum
35	91/0388	kavernös	81	w	BWS
36	91/0952	kavernös	60	w	Schädelkalotte
37	91/2956	kap.-kav.	43	w	Humerus, proximal
38	91/3151	kavernös	84	w	BWS
39	91/3544	kavernös	66	m	Schädelkalotte

40	91/3583	kavernös	66	m	Schädelkalotte
41	91/3699	kavernös	30	m	Femur, distal
42	91/4074	kavernös	40	m	Os ileum
43	91/4484	kavernös	42	m	HWS
44	92/0808	kap.-kav.	64	w	Rippe
45	92/1265	kavernös	66	m	Rippe
46	92/1672	kavernös	38	m	Schädelkalotte
47	92/2224	kap.-kav.	20	w	Mandibula
48	92/2963	kapillär	17	m	Radius, distal
49	92/3168	kap.-kav.	45	m	LWS
50	92/3702	kavernös	26	w	Schädelkalotte
51	92/3842	kap.-kav.	42	m	Schädelkalotte
52	92/4001	kap.-kav.	64	m	BWS
53	93/1790	kavernös	60	m	Rippe
54	93/1988	kap.-kav.	78	m	Radius, proximal
55	93/2400	kavernös	41	m	Femur, diaphysär
56	93/3186	kapillär	29	w	Grundphalanx Zeh
57	93/4939	kap.-kav.	39	w	Schädelkalotte
58	94/0003	kavernös	47	m	LWS
59	94/1461	kavernös	36	w	Tibia, distal
60	94/2846	kavernös	19	m	Rippe
61	94/2948	kap.-kav.	54	m	LWS
62	94/3767	kapillär	68	w	Tibia, distal
63	94/3845	kavernös	42	w	BWS
64	94/5028	kavernös	43	w	Schädelkalotte
65	95/0199	kavernös	38	w	Schädel
66	95/3669	epitheloid	26	w	LWS
67	95/4255	kap.-kav.	57	w	HWS
68	96/0178	epitheloid	44	w	LWS
69	96/0451	epitheloid	36	m	Talus
70	96/0578	epitheloid	58	m	BWS
71	96/0995	kap.-kav.	18	w	BWS
72	96/1318	kap.-kav.	36	w	Schädelkalotte
73	96/1595	kavernös	67	w	LWS
74	96/2634	epitheloid	16	w	Talus
75	96/3089	kavernös	45	w	Schädelkalotte
76	96/3888	kavernös	34	w	Rippe
77	96/4606	kapillär	32	m	Schädelkalotte
78	97/0779	kavernös	13	m	Schädelkalotte
79	97/0961	kap.-kav.	6	w	Schädel
80	97/1099	kavernös	57	w	Femur, proximal
81	97/1370	kap.-kav.	40	w	Maxilla
82	97/1501	kap.-kav.	76	w	BWS
83	97/1581	kavernös	63	m	Tibia
84	97/2025	kavernös	65	w	Schädelkalotte

85	97/2168	kap.-kav.	38	w	Femur, distal
86	97/2997	epitheloid	58	w	Tibia, proximal
87	97/4091	kavernös	19	w	Schädelkalotte
88	97/5369	kap.-kav.	52	w	Tibia, proximal
89	98/0459	kavernös	75	w	Fibula
90	98/1737	kavernös	60	w	LWS
91	98/3052	kavernös	35	m	Schädelkalotte
92	98/5074	kavernös	54	w	Schädel
93	98/5197	kapillär	35	m	Os capitatum
94	98/5272	kavernös	35	w	Schädelkalotte
95	98/5581	kavernös	53	w	BWS
96	99/0635	kapillär	36	w	Mittelphalanx Finger
97	99/1713	kap.-kav.	65	w	Os pubis
98	99/2295	kapillär	32	w	Rippe
99	99/3417	kavernös	72	m	Os sacrum
100	99/3480	kavernös	47	m	LWS
101	99/3762	kavernös	58	w	Maxilla
102	99/4724	kap.-kav.	15	w	BWS
103	2000/0840	kap.-kav.	72	w	Ulna, proximal
104	2000/1162	kap.-kav.	53	w	Schädelkalotte
105	2000/1183	kap.-kav.	60	m	LWS
106	2000/1367	kavernös	20	m	Schädelkalotte
107	2000/1693	kap.-kav.	67	w	Schädelkalotte
108	2000/3294	kavernös	33	w	Schädelkalotte
109	2000/3525	kavernös	41	m	Os sacrum
110	2000/3922	kap.-kav.	36	w	Schädelkalotte
111	2000/4147	kap.-kav.	56	m	Tibia, proximal
112	2000/4841	kavernös	69	w	Schädel
113	2000/5012	kavernös	24	m	Femur, distal
114	2000/5244	kavernös	77	w	BWS
115	2000/5318	kavernös	33	m	Femur, distal
116	2000/5396	*	78	w	Tibia, diaphysär
117	2000/5408	kap.-kav.	45	m	LWS
118	2001/0201	kavernös	47	m	Schädelkalotte
119	2001/1139	kavernös	51	m	Schädelkalotte
120	2001/1913	epitheloid	32	w	Os sacrum
121	2001/2016	kavernös	12	m	Mandibula
122	2001/2029	kavernös	12	w	Os metacarpale
123	2001/2126	kapillär	23	w	BWS
124	2001/2875	kavernös	43	w	Os ileum
125	2001/4563	kavernös	29	w	Os sacrum
126	2001/4805	Spindelzell	57	m	Mittelphalanx Zeh

127	2001/4806	kap.-kav.	54	m	BWS
128	2001/4834	kavernös	47	m	Rippe
129	2001/4945	kap.-kav.	16	m	Os ileum
130	2001/4977	kap.-kav.	36	m	Femur, distal
131	2001/5024	epitheloid	46	w	Ulna, distal
132	2001/5307	epitheloid	60	w	Kalkaneus
133	2001/5331	kavernös	79	w	Tibia, diaphysär
134	2001/5530	kavernös	35	w	LWS
135	2002/0082	epitheloid	40	w	Os cuneiforme
136	2002/0210	kavernös	67	w	HWS
137	2002/0373	kavernös	31	w	Schädelkalotte
138	2002/0725	kavernös	77	m	LWS
139	2002/0810	kavernös	36	w	Schädel
140	2002/2103	kapillär	20	m	Fibula, distal
141	2002/2247	kavernös	71	w	Maxilla
142	2002/2376	kap.-kav.	43	w	Schädelkalotte
143	2002/2631	kavernös	65	m	LWS
144	2002/3059	kavernös	32	m	LWS
145	2002/3109	kavernös	44	m	LWS
146	2002/3374	kavernös	56	m	Schädelkalotte
147	2002/3571	kavernös	26	w	Schädelkalotte
148	2002/3739	kavernös	35	w	Schädel
149	2002/3864	arteriovenös	46	m	Tibia
150	2002/4176	*	76	w	LWS
151	2002/4253	kap.-kav.	32	w	Ulna, diaphysär
152	2002/4467	kapillär	40	w	Os sacrum
153	2002/5214	kavernös	49	m	Fibula, proximal
154	2003/0427	kap.-epithel.	55	m	Clavicula
155	2003/1075	kavernös	43	m	Os ileum
156	2003/2415	epitheloid	55	w	Fibula, diaphysär
157	2003/3468	kavernös	56	w	Os sacrum
158	2003/4332	kap.-kav.	16	m	Schädelkalotte
159	2004/0229	epitheloid	37	m	Os metatarsale
160	2004/1108	kavernös	78	w	Rippe
161	2004/1622	kapillär	14	m	Femur, distal
162	2004/1943	kavernös	80	m	Schädelkalotte
163	2004/2550	kavernös	61	w	BWS
164	2004/2868	kavernös	57	m	Humerus,proximal
165	2004/2922	kavernös	48	w	Schädelkalotte
166	2004/3019	kavernös	36	w	Schädel
167	2004/3951	kavernös	62	m	WS
168	2004/4333	kavernös	73	w	Maxilla
169	2004/5053	kavernös	44	m	Tibia
170	2004/5563	kavernös	17	m	Femur, distal

* radiologische Beurteilung

3.4 Histologische Auswertung

Es wurden alle 220 im Hamburger Knochentumorregister erfassten Fälle mikroskopisch untersucht. Davon wurden primär 32 Fälle auf Grund falscher Verschlüsselung und nach histologischer Bestätigung aussortiert. Bei 128 Fällen wurde die Diagnose Hämangiom in der ersten Ansicht bestätigt. Bei 60 Fällen traten bei der ersten Durchsicht Zweifel an der Diagnose Hämangiom auf. Bei 41 Fällen wurde beim „second look“ die Diagnose Hämangiom bestätigt, welche als mögliche Differentialdiagnose von Anfang an als erste Option galt, bei 2 Fällen wurde die Diagnose geändert (solitäre Knochenzyste bzw. fibröse Dysplasie). Ein Fall wurde nach den aktuellen Standards reklassifiziert. Bei weiteren 16 Fällen wurde die Diagnose Hämangiom geändert bzw. nicht eindeutig definiert. Allerdings war dies eher darin begründet, dass das Biospiematerial entweder nicht repräsentativ für den Gesamtprozess oder die Qualität der Biopsie für eine eindeutige Festlegung nicht ausreichend war. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass trotz mangelnder Aussagekraft dieses Materials die Möglichkeit des Vorliegens eines Hämangioms stets in Betracht gezogen wurde.

Bei der histologischen Betrachtung wurde primär zwischen den einzelnen Entitäten der Hämangiome unterschieden und diese dementsprechend gesondert betrachtet.

Dazu wurde der Charakter der Gefäßkomponente in den Vordergrund gestellt, um die einzelnen Entitäten voneinander abzugrenzen. Innerhalb der einzelnen Subentitäten wurde der Endothelaufbau analysiert und besonders auf Zell- und/oder Kernatypien geachtet. In fraglichen Fällen, insbesondere der Abgrenzung zu malignen Gefäßtumoren, waren Immunhistochemien durchgeführt worden. Die induzierten reaktiven Gewebsreaktionen, wie z.B. Knochenbildung, wurden ebenfalls betrachtet, ebenso die strukturelle Zusammensetzung des Bindegewebes.

3.4.1 Kavernöses Hämangiom

Von den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters wurde in 105 Fällen die Diagnose eines Hämangioms vom kavernösen Typ gestellt.

Alle Hämangiome dieser Entität zeichneten sich durch unterschiedlich große, weite Gefäßsinus aus.

Die umschriebenen Hohlraumbildungen wiesen einheitlich eine flache einlagige Endothelzellschicht auf.

In einem Großteil der Fälle waren die weiten Gefäßsinus mit Blut gefüllt, zeigten in Einzelfällen regressive Veränderungen im Sinne von Thrombosierungen und Fibrinabscheidungen.

Die auskleidende Endothelschicht wies isomorphe Zellkerne bzw. ohne Kern- oder Zellatypien auf.

Die Spongiosatrabekel waren im Zentrum der Läsion größtenteils rarefiziert bzw. komplett abgebaut und in unmittelbarer Umgebung plump und unregelmäßig strukturiert mit z.T. verstärkter endostaler Apposition. In ca. einem Drittel der Fälle zeigte sich eine mehr oder weniger starke reaktive Knochenneubildung.

In vier Fällen induzierte die Läsion eine Mineralisationsstörung mit z.T. deutlich verbreitertem Osteoid.

Die Markräume waren häufig fibrosiert und enthielten vereinzelt Fettmark.

In Einzelfällen zeigte sich eine geringe lymphoplasmazelluläre Infiltration des umliegenden Bindegewebes.

In einem Fall zeigte sich eine sogenannte papilläre endotheliale Hyperplasie (Charakteristika siehe Kapitel **3.4.3 gemischt kavernös-kapilläre Hämangiome**).

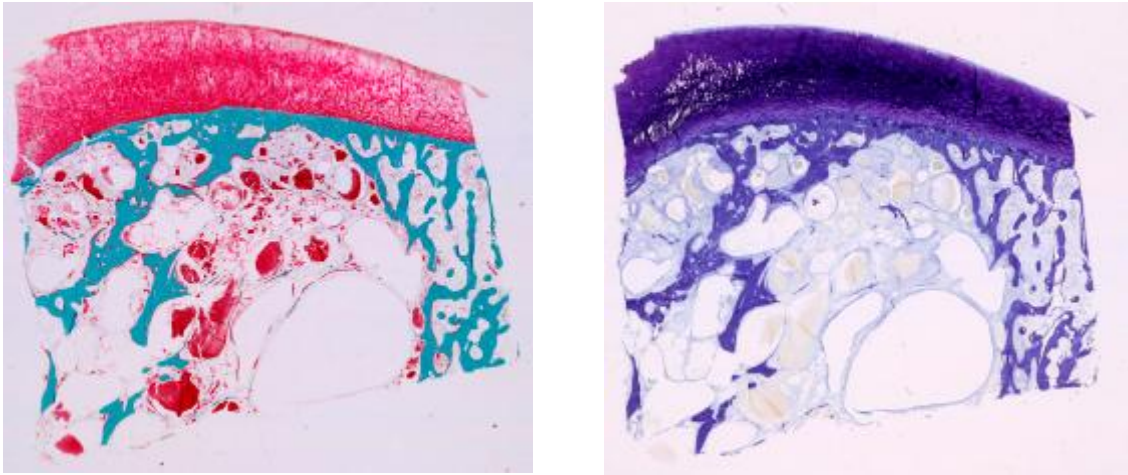


Abb. 3-1: kavernoöses Hämangiom im Bereich des proximalen Femur links
(M.-Nr.: 97/1099, links: Goldner-Färbung, rechts: Toluidin-Blau-
Färbung)

Man sieht Formationen einer vaskulären Geschwulst. Diese breitet sich mit großen, kavernoösen, blutgefüllten Hohlräumen, die von schmalen Septen begrenzt werden, in den Trabekelzwischenräumen aus. Die Spongiosatrabekel sind plump umstrukturiert, es besteht hier eine erheblich gesteigerte endostale Umbauaktivität. In den zentralen Abschnitten der Geschwulst finden sich nur noch schmale Reste von Trabekeln.

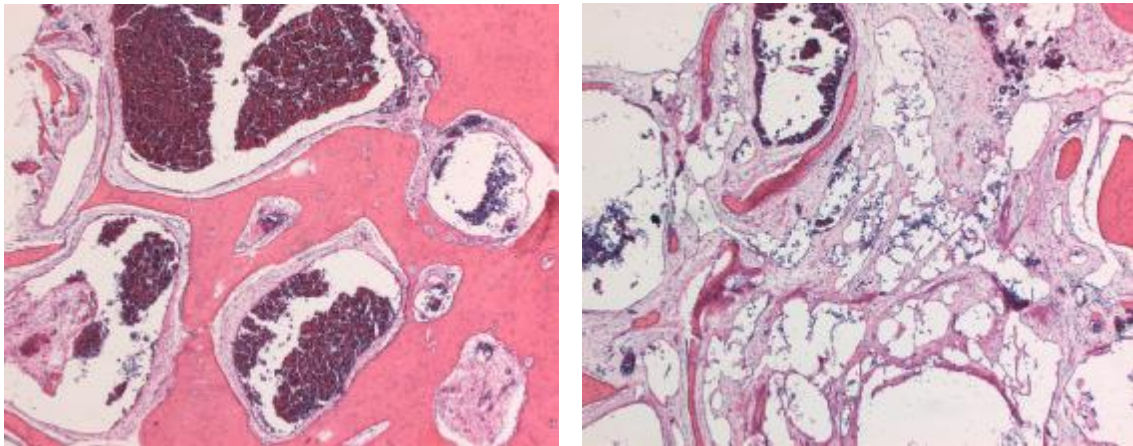


Abb. 3-2: kavernoöses Hämangiom im Bereich des proximalen Femurs links
(M.-Nr.: 97/1099, HE-Färbung)

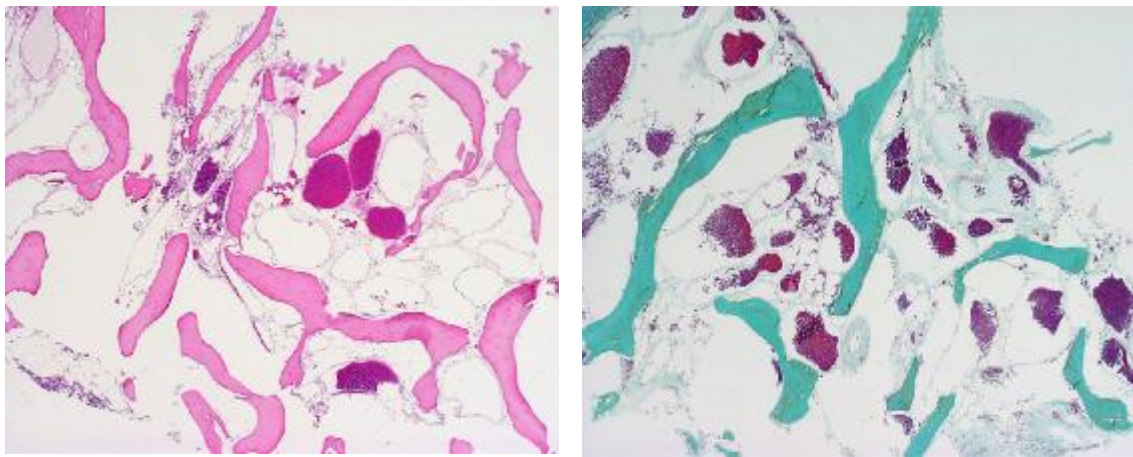


Abb. 3-3: kavernoöses Hämangiom im Bereich des 1. Lendenwirbelkörpers
(M.-Nr.: 99/3480, links: HE-Färbung, rechts: Goldner-Färbung)

Auf **Abbildung 3-2** sind die Spongiosatrabekel plump und unregelmäßig strukturiert. In den zentralen Abschnitten der Geschwulst finden sich nur noch schmale Reste von Trabekeln.

Auf **Abbildung 3-3** sieht man Spongiosa mit erhaltener intertrabekulärer Vernetzung.

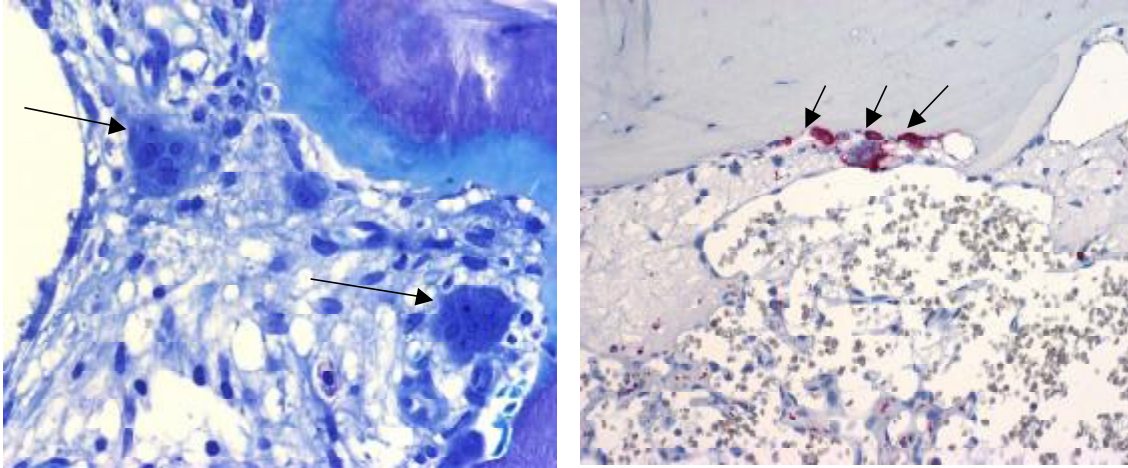


Abb. 3-4 (links): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 2. Lendenwirbelkörpers (M.-Nr.: 2002/2631, Toluidin-Blau-Färbung)

Abb. 3-5 (rechts): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 7. Brustwirbelkörpers (M.-Nr.: 98/5581, CD68-Färbung)

Es besteht eine erheblich gesteigerte endostale Umbauaktivität.

Abb. 3-4: Man erkennt deutlich mehrkernige Riesenzellen vom osteoklastären Typ (s. Pfeile)

Abb. 3-5:: In der Reaktion gegen CD68 stellen sich zahlreiche positiv reagierende osteoklastäre Riesenzellen dar (s. Pfeile).

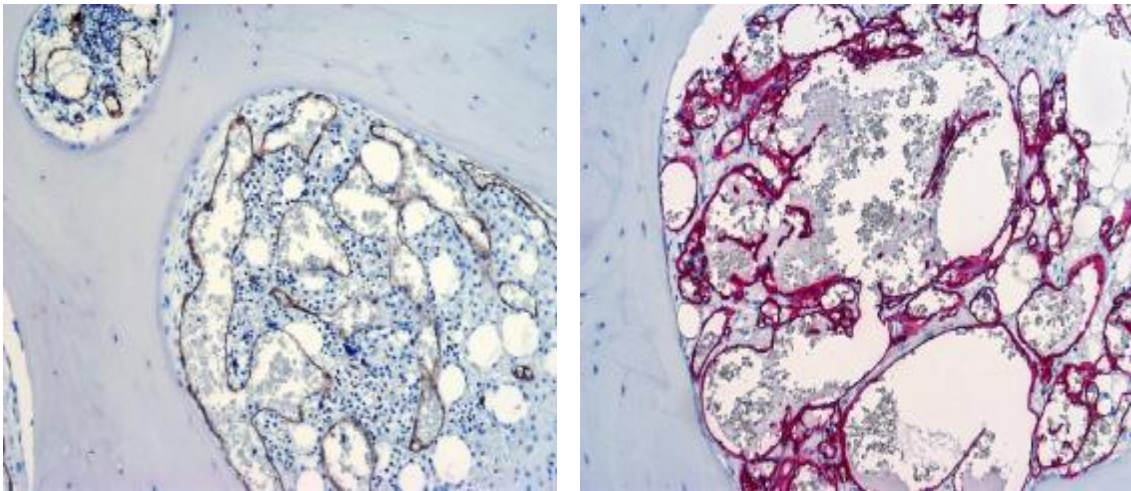


Abb. 3-6 (links): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 3. Lendenwirbelkörpers
(M.-Nr.: 2002/3109, CD34-Färbung)

Abb. 3-7 (rechts): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 7. Brustwirbelkörpers
(M.-Nr.: 98/5581, CD34-Färbung)

An umschriebenen Stellen sieht man, besonders deutlich in dem mit CD34-gefärbten Präparat, Formationen einer vaskulären Läsion aus sinusoidalen, kommunizierenden Hohlräumen, die von sehr schmalen Endothelzellen begrenzt werden. Kern- bzw. Zelltypen kommen nicht vor. Zwischen den Gefäßsinus ist die Hämatopoese noch nachweisbar (**Abb. 3-6**).

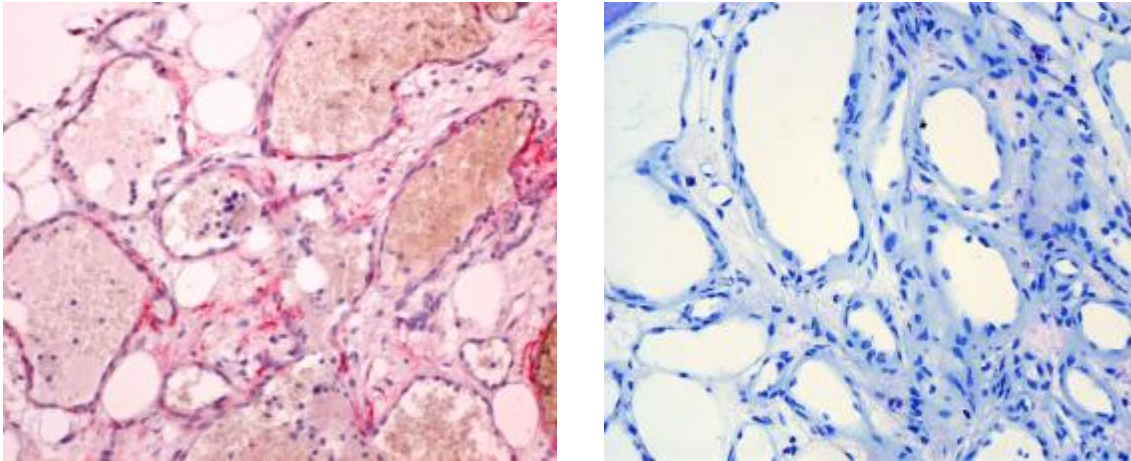


Abb. 3-8 (links): kavernoöses Hämangiom im Bereich des Os ilium rechts
(M.-Nr.: 2003/1075, Actin-Färbung)

Abb. 3-9 (rechts): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 5. Brustwirbelkörpers
(M.-Nr.: 2000/5244, Toluidin-Blau-Färbung)

Die Actin-Reaktion stellt eine sehr schmale Lage von perizytären Zellen in der Zirkumferenz der Gefäßschnitte dar. Diese Perizytenlage scheint in der Immunhistochemie nicht an jeder Stelle komplett ausgebildet zu sein. Dies liegt jedoch vermutlich an der insgesamt sehr zarten Struktur dieser Gefäße und kann nach eigenen Erfahrungen auch durch Unregelmäßigkeiten in der Intensität der immunhistochemischen Reaktionen bei derart blutreichen Präparaten vorgetäuscht sein (**Abb. 3-8**)

Die Endothelschicht ist flach und weist isomorphe Zellkerne auf. Kernproliferationen und –atypien sind nicht nachzuweisen (**Abb. 3-9**).

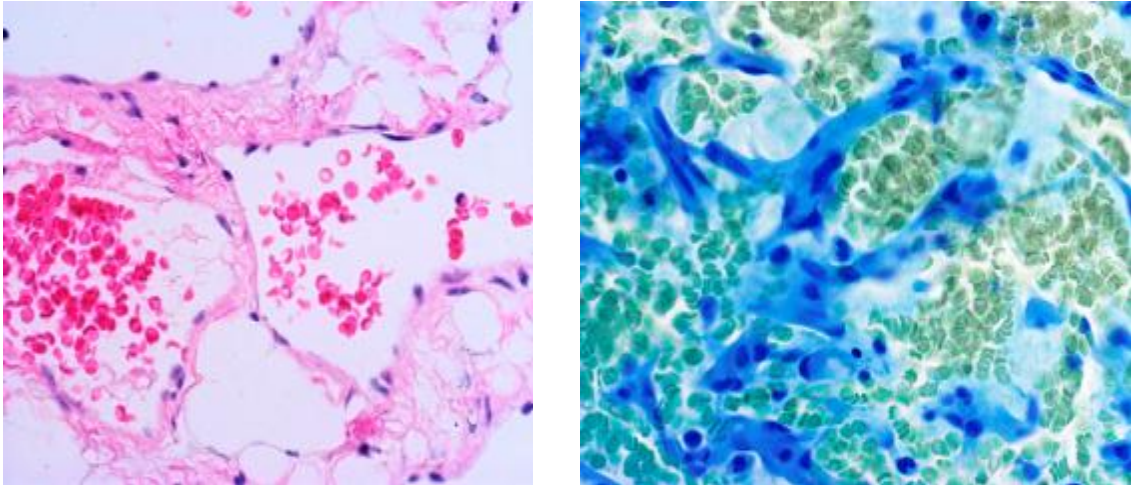


Abb. 3-10 (links): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 1. Lendenwirbelkörpers
(M.-Nr.: 99/3480, HE-Färbung)

Abb. 3-11 (rechts): kavernoöses Hämangiom im Bereich des 7. Brustwirbelkörpers
(M.-Nr.: 98/5581, Toluidin-Blau-Färbung)

Die Markräume werden von unterschiedlich weitem Gefäßsinus durchsetzt. Die Endothelien weisen isomorphe Zellkerne auf. Die Lichtungen enthalten Erythrozyten.

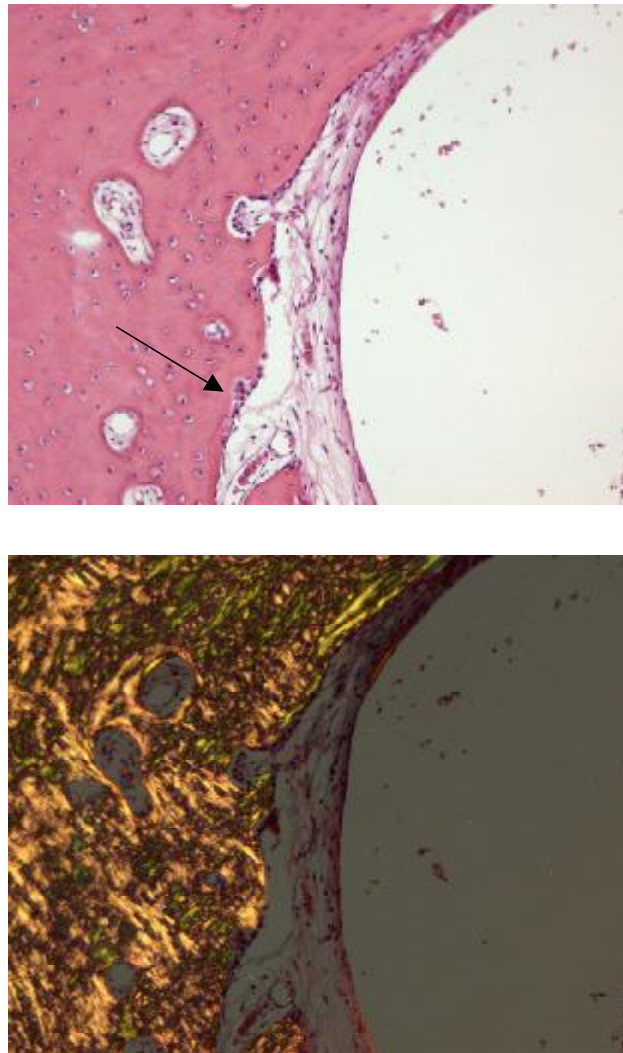


Abb. 3-12: kavernoöses Hämangiom im Bereich des proximalen Femur links
(M.-Nr.: 97/1099, oben: HE-Färbung, unten: polarisationsoptisch)

Auf der oberen Abbildung sieht man einen Gefäßanschnitt mit vereinzelt Erythrozyten, sowie fibröse Septen. Man erkennt Osteoblasten (Pfeil) und auf der unteren Abbildung den neugebildeten Faserknochen, der sich polarisationsoptisch fibrös und ungeordnet darstellt.

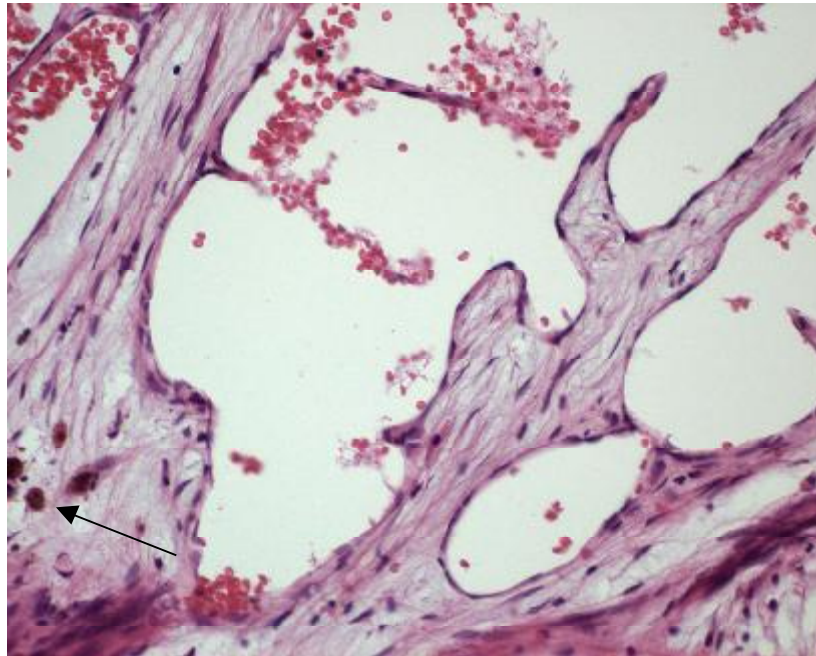


Abb. 3-13: kavernoöses Hämangiom im Bereich des proximalen Femur links
(M.-Nr.: 97/1099, HE-Färbung)

Die Markräume weisen bei einem Großteil der Hämangiome im Hamburger Knochentumorregister z.T. deutliche Fibrosierungen auf.

Hier erkennt man u.a. zwischen den Gefäßsinus, die vereinzelt Erythrozyten und auch Granulozyten enthalten, ein fibroblastäres Stroma mit Infiltration einzelner leukozytärer Zellen (Pfeil).

3.4.2 Kapilläres Hämangiom

Von den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters sind 11 Fälle als kapilläre Hämangiome klassifiziert worden.

Diese bestanden alle aus überwiegend englumigen kapillären Gefäßen, die von gleichmäßig konfigurierten Endothelien begrenzt wurden.

Erythrozyten konnten aufgrund der engen Lumina nur vereinzelt beobachtet werden.

Die Endothelzellen besaßen in der Regel flach bis ovale Kerne mit einem mäßig breiten Zytoplasma, die sich z.T. auch knopfförmig in die Lichtungen vorwölbten.

Mitosefiguren kamen vereinzelt vor, atypische Mitosen waren aber nicht nachweisbar.

Im Bereich der Spongiosa, die sich im größten Teil der Fälle aus plumpen und umstrukturierten Trabekeln zusammensetzte, bestand z.T. eine gesteigerte endostale Umbauaktivität, die in manchen Fällen auch mit einer reaktiven Knochenneubildung einherging.

In zwei Fällen konnten auch hier aufgrund einer Mineralisationsstörung verbreiterte Osteoidsäume beobachtet werden.

Die Markräume waren in der Regel fibrosiert und enthielten z.T. Fettmark.

Lymphoplasmazelluläre Infiltrate waren die Ausnahme.

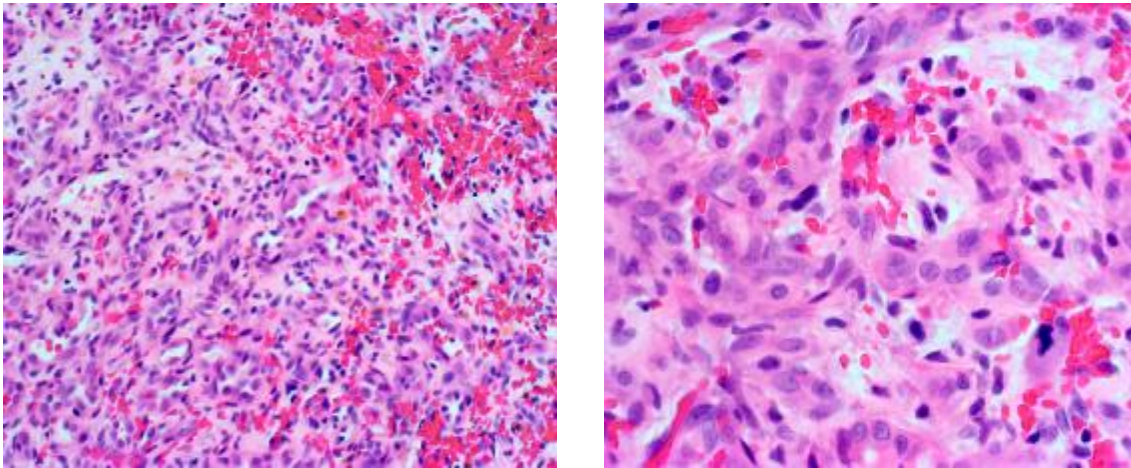


Abb. 3-14: kapilläres Hämangiom distale Fibula rechts (M.-Nr.: 2002/2103, HE-Färbung)

Histologisch sieht man Formationen einer vaskulären Geschwulst. Diese besteht aus überwiegend englumigen kapillären Gefäßen, die von gleichmäßig konfigurierten Endothelzellen begrenzt werden. Diese besitzen ovale Kerne und ein mäßig breites Zytoplasma. Mitosefiguren kommen vereinzelt vor, atypische Mitosen sind nicht nachweisbar. Kern- bzw. Zellatypien oder myxomatöse Gewebsabschnitte sind nicht erkennbar.

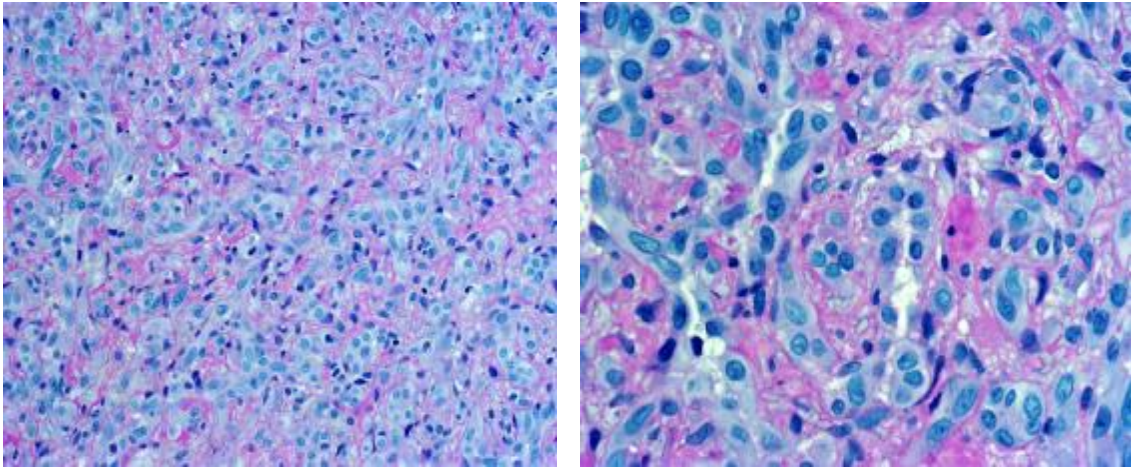


Abb. 3-15: kapilläres Hämangiom distale Fibula rechts (M.-Nr.:2002/2103, PAS-Reaktion)

In der PAS-Reaktion sieht man die deutliche Anfärbung der Gefäßendothelien. Die Gefäße liegen dicht bei dicht. Auch hier erkennt man die ovalen Kerne mit einem mäßig breiten Zytoplasma.

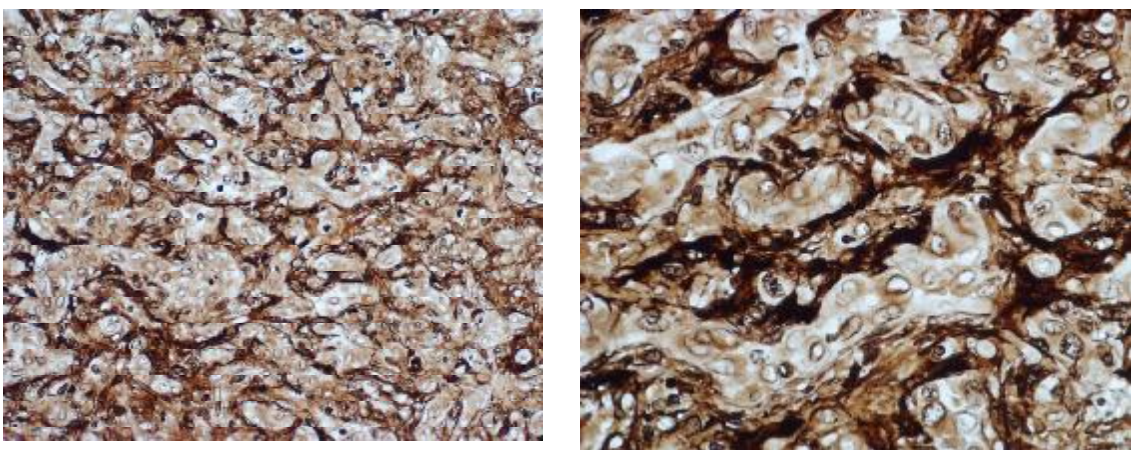


Abb. 3-16: kapilläres Hämangiom distale Fibula rechts (M.-Nr.: 2002/2103, Movat-Versilberung)

Durch die Anfärbung der Retikulinfasern in der Movat-Versilberung lassen sich die Endothelien gut darstellen.

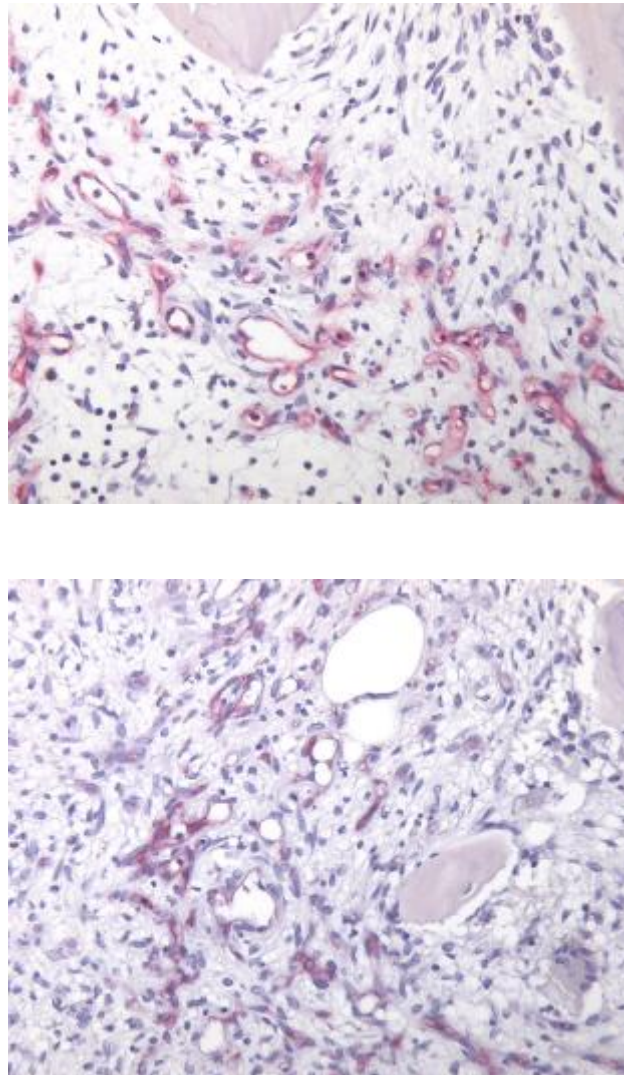


Abb. 3-17: kapilläres Hämangiom im Bereich des distalen Femur links
(M.-Nr.: 2004/1622, oben: CD31-Färbung, unten: CD-34-Färbung)

Mit den Endothelmarkern CD31 und CD34 stellen sich die englumigen kapillären Endothelien dar.

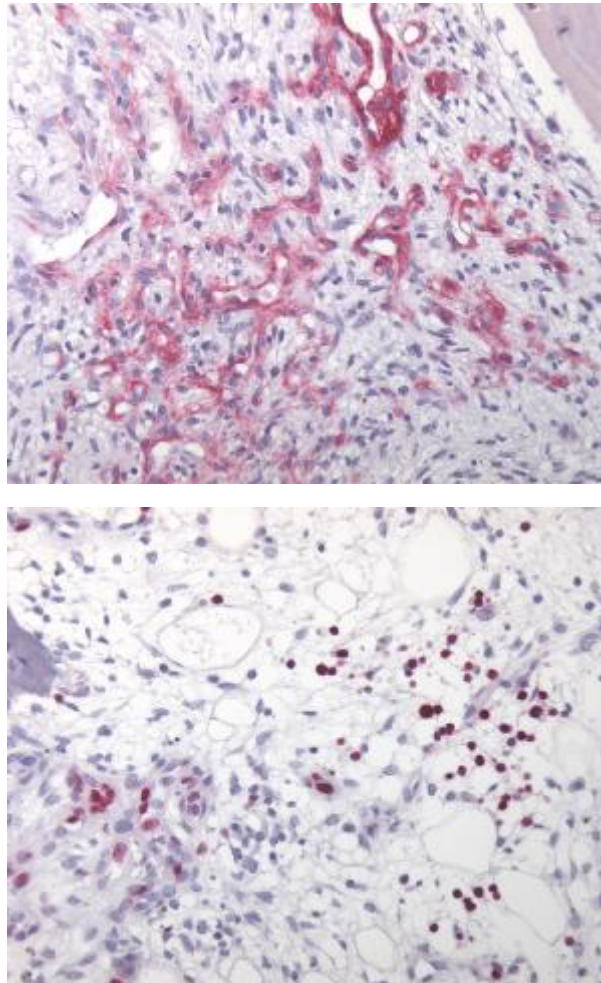


Abb. 3-18: kapilläres Hämangiom im Bereich des distalen Femur links
(M.-Nr.: 2004/1622, links: smActin-Färbung, rechts: Ki67(MIB)-
Färbung)

Die Tumorgefäße weisen eine sm-Aktin-positive Perizytschicht auf (**oben**). Mit dem Proliferationsindikator Ki67 (MIB) reagieren nur einzelne Endothelzellkerne (<5%) positiv (**unten**).

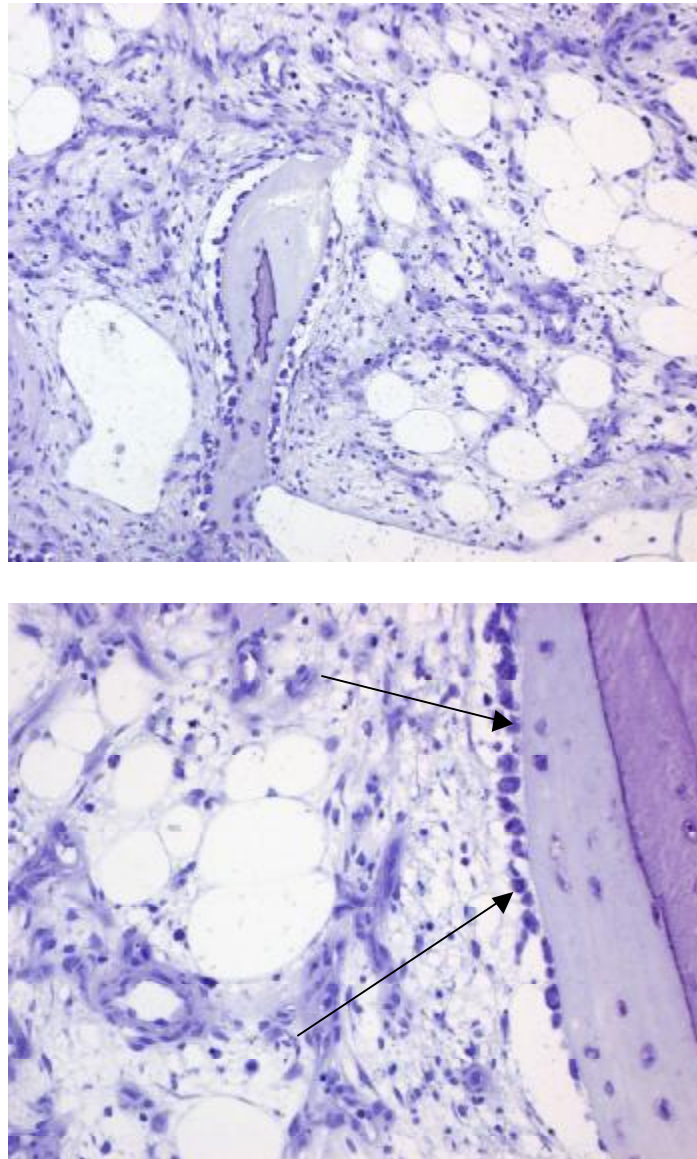


Abb. 3-19: kapilläres Hämangiom im Bereich des distalen Femur links
(M.-Nr.: 2004/1622, Toluidin-Blau-Färbung)

Im Bereich der Spongiosa besteht eine gesteigerte endostale Umbauaktivität. Man sieht verbreiterte Osteoidsäume mit Osteoblastenbesatz (s. Pfeile).

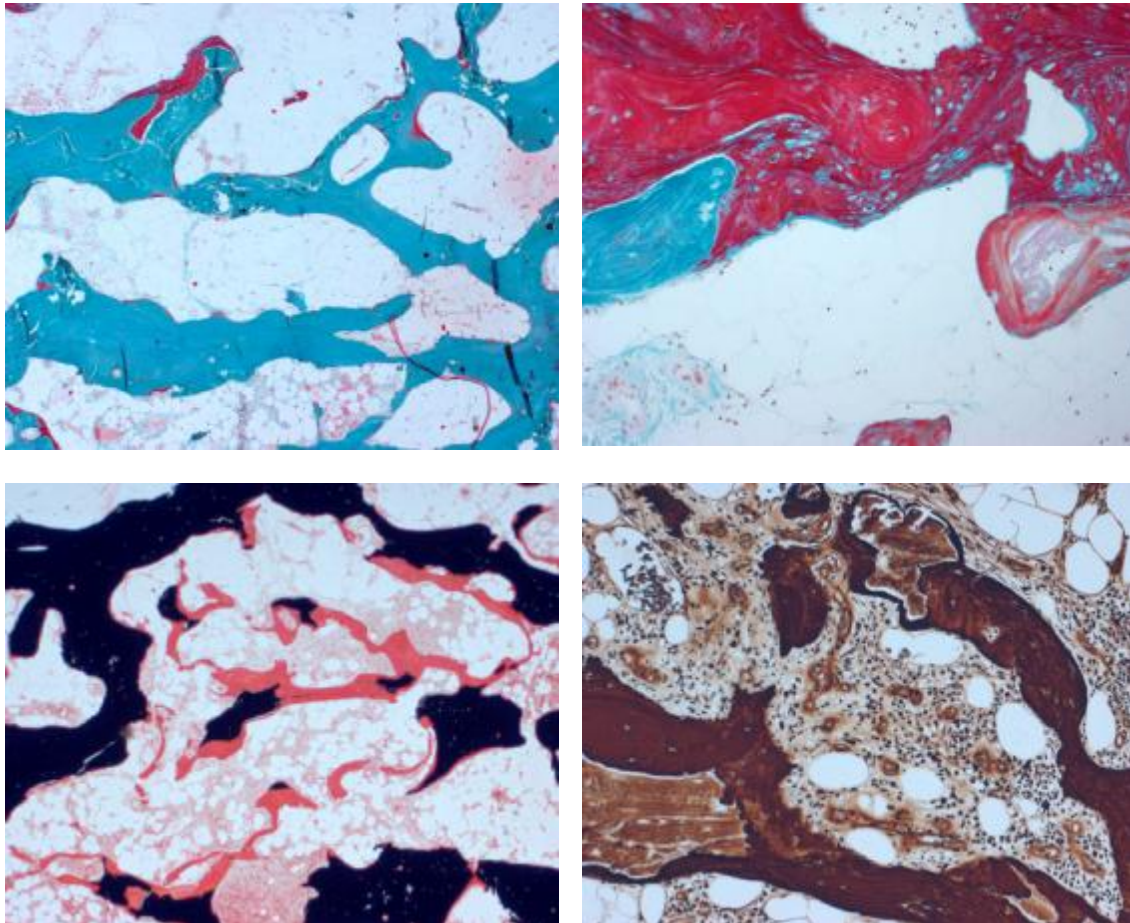


Abb. 3-20: kapilläres Hämangiom im Bereich des Os sacrum
(M.-Nr.: 2002/4467, oben: Goldner-Färbung,
unten links: Kossa-Färbung, unten rechts: Movat-Versilberung)

Auf den **Abbildungen 3-20** sieht man eine dicht strukturierte ossäre Läsion mit plumpen Trabekeln. Das Osteoid ist auffallend in seiner Oberflächenausdehnung und Breite vermehrt. Etwa 40% des Knochengewebes bestehen aus nichtmineralisiertem Osteoid.

Aufgrund der histologisch nachweisbaren Mineralisationsstörung ergibt sich zumindest der Verdacht auf eine sekundäre (tumorinduzierte, sogenannte onkogene) Osteomalazie.

3.4.3 Kavernös-kapilläres Hämangiom

Von den 170 Fällen mit Hämangiom des Hamburger Knochentumorregisters sind 36 Fälle als gemischt kavernös-kapillär klassifiziert worden. In den meisten Fällen dominierte allerdings der kavernöse Anteil.

Bei den gemischten Hämangiomen handelt es sich lediglich um das parallele Vorkommen der beiden Entitäten eines kavernösen Hämangioms und eines kapillären Hämangioms in einer Läsion mit den ihnen typischen histomorphologischen Charakteristika und Begleiterscheinungen.

In einem Fall zeigte sich, wie auch schon bei den kavernösen Hämangiomen, eine sogenannte papilläre endotheliale Hyperplasie.

Diese Erscheinung wird in der Diskussion noch einmal aufgegriffen und dort auf eventuell darauf basierende Probleme in der Klassifikation eingegangen.

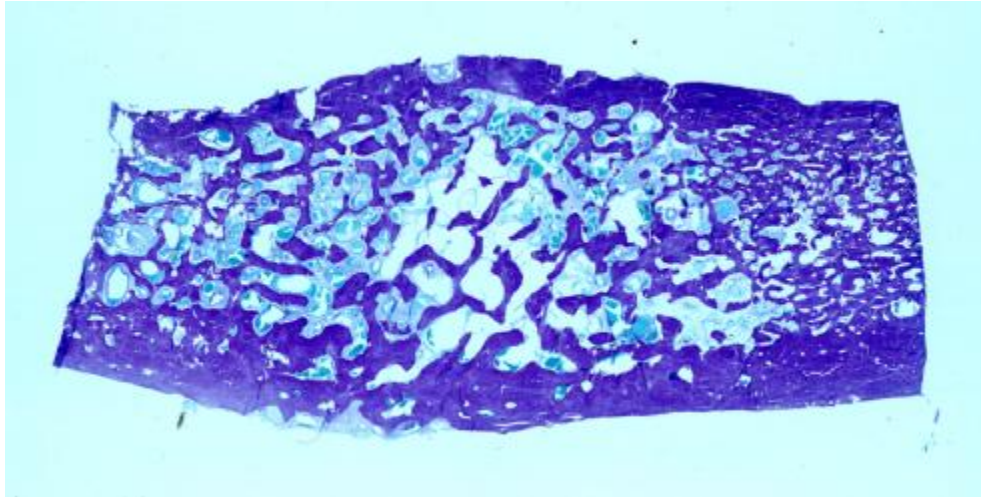


Abb. 3-21: kavernös-kapilläres Hämangiom im Bereich der Schädelkalotte
(M.-Nr.: 2000/1162, Großschnitt)

Histologisch sieht man Anteile einer Schädelkalotte mit Tabula interna und externa sowie dazwischen liegender teils etwas plump strukturierter Spongiosa. Innerhalb der Markräume erkennt man eine ausgedehnte vaskuläre Läsion, die eher auf die Dicke der Schädelkalotte beschränkt bleibt.

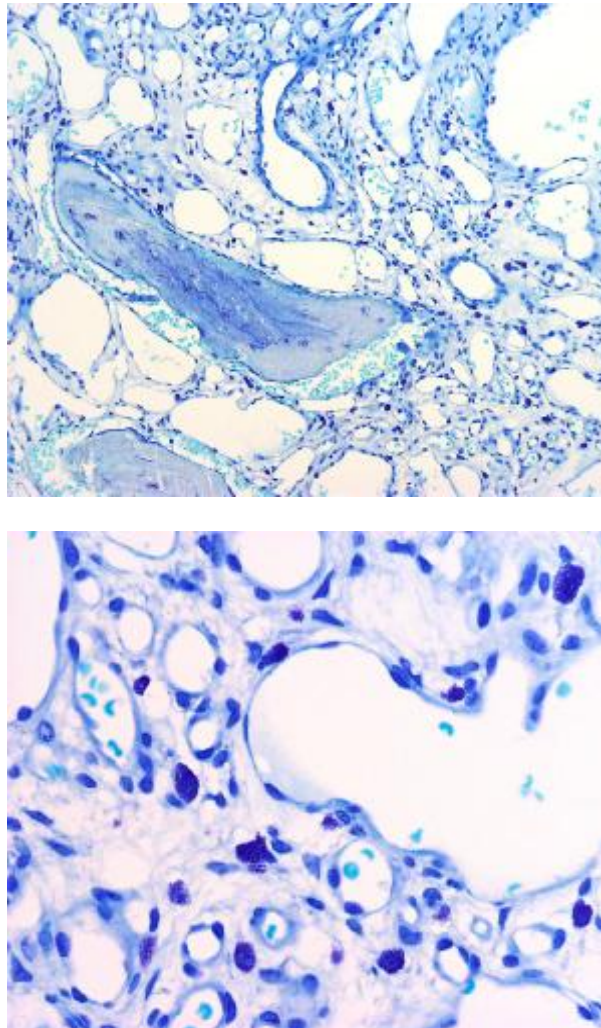


Abb. 3-22: kavernoöses, herdförmig auch gering kapillär differenziertes Hämangiom im Bereich der Schädelkalotte (M.-Nr.: 99/4724, Toluidin-Blau-Färbung)

Innerhalb der Markräume erkennt man ein abschnittsweise zellreicheres Stroma mit zahlreichen kleineren Hohlräumen, die von Endothelzellen ausgekleidet werden, daneben auch größere blutgefüllte Hohlräume mit endothelialer Auskleidung.

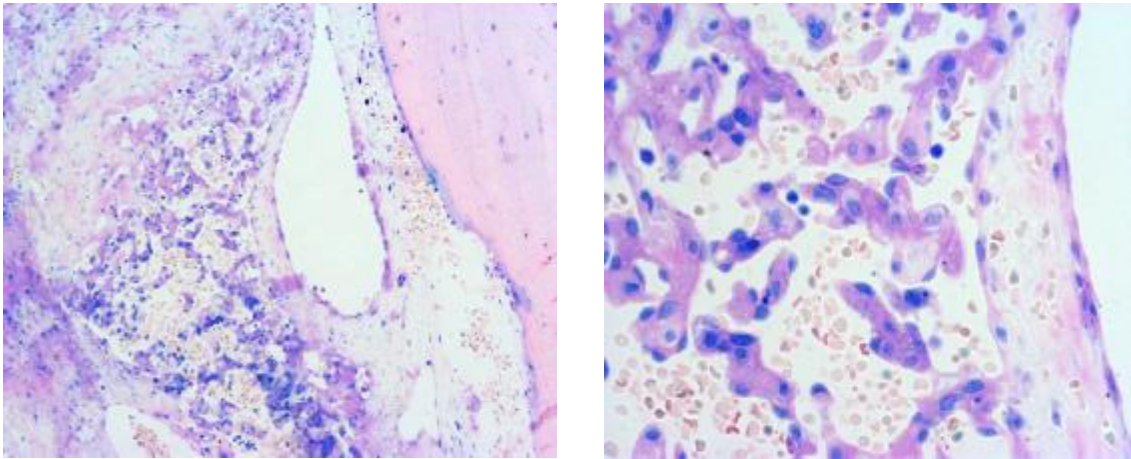


Abb. 3-23: kavernoöses, herdförmig auch gering kapillär differenziertes Hämangiom im Bereich des 3. Lendenwirbelkörpers (M.-Nr.: 2000/1183, Giemsa-Färbung)

Histologisch sieht man ein unterschiedlich dichtes Bindegewebe, das von Kapillaren sowie von kavernös erweiterten Gefäßsinus durchsetzt wird.

An einer Stelle sieht man innerhalb der kavernösen Gefäßstrukturen kapilläre Proliferate aus Endothelzellen, die keine Atypien aufweisen (**rechts**).

Es handelt sich um ein teils kapilläres, teils kavernoöses Hämangiom im Bereich des 3. Lendenwirbelkörpers mit Ausbildung einer sogenannten papillären endothelialen Hyperplasie. Die letztgenannte Veränderung trägt reaktiven Charakter und kommt gelegentlich innerhalb von Gefäßthrombosen, aber auch in organisierten Hämatomen und selten auch innerhalb anderweitiger vaskulärer Tumoren vor.

3.4.4 Epitheloides Hämangiom

Bei den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters wurden 10 Fälle als epitheloides Hämangiom klassifiziert.

Das epitheloide Hämangiom zeichnet sich durch große Anteile aus neugebildeten Gefäßen in mäßig dichter Anordnung aus.

Diese werden von prominenten Endothelien mit eosinophilem Zytoplasma und einem runden bis ovalen Kern ausgekleidet.

An anderen Stellen besteht die Geschwulst aus zell dichteren Arealen.

Hier erkennt man neugebildete Gefäße, die meist ein enges Lumen aufweisen und ebenfalls von sehr prominenten zytoplasmareichen Endothelzellen ausgekleidet werden.

In diesen Abschnitten finden sich Endothelzellkerne unterschiedlicher Größe, die zum Teil auch deutliche Chromatinverdichtungen und prominente Nukleolen aufweisen.

Zum Teil findet man auch regelrechte Mitosen.

Inflammatorische Infiltrate wurden auch beobachtet, waren aber eher die Seltenheit.

Auch die epitheloiden Hämangiome zeigten Knochenreaktionen in Form von endostaler Umbauaktivität und reaktiv gebildeten Faserknochen trabekeln.

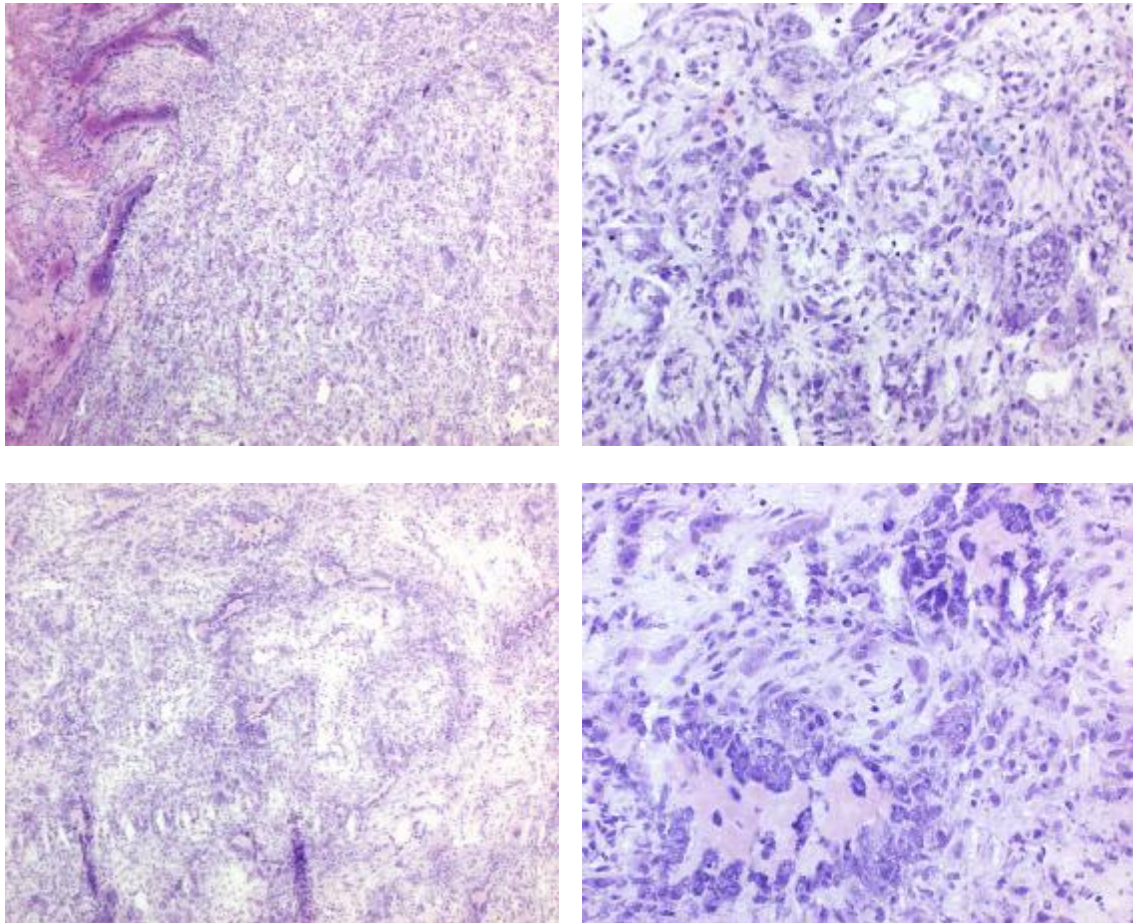


Abb.: 3-24: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, Toluidin-Blau-Färbung)

Histologisch sieht man Formationen einer mesenchymalen Läsion. Diese besteht in ihrer Peripherie aus zelldichtem Stroma.

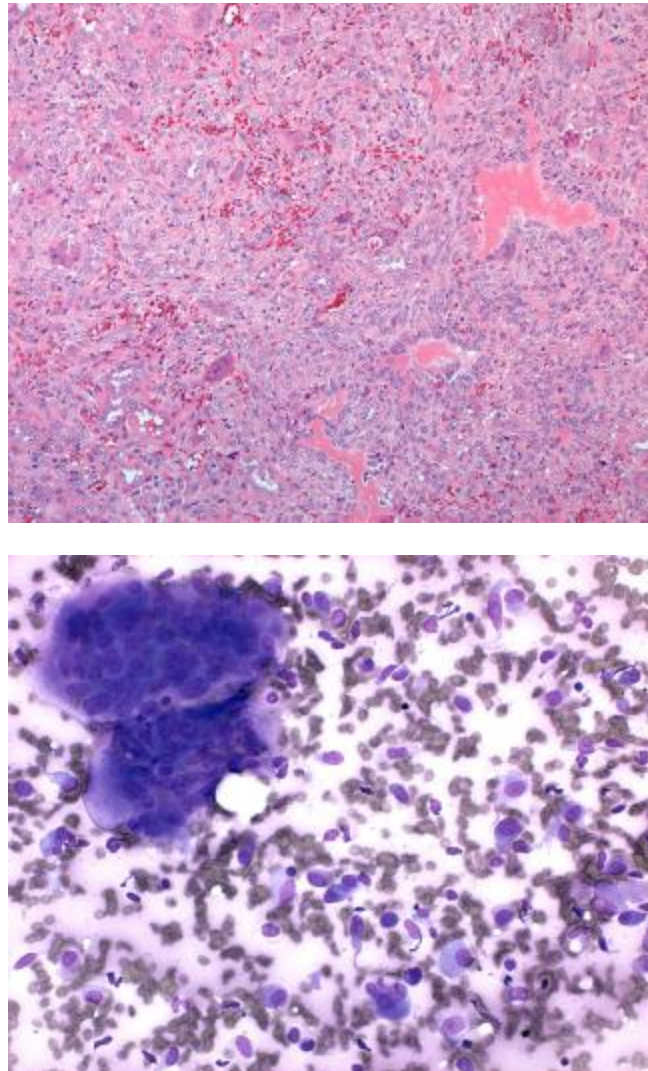


Abb. 3-25: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2002/2415, oben: HE-Färbung, unten: Zytologie)

Das Stroma enthält zahlreiche osteoklastäre Riesenzellen, zytologisch sieht man in den Imprintzytologien Osteoblasten und spindelige fibroblastäre Zellen sowie zahlreiche mehrkernige osteoklastäre Riesenzellen (Diagnose im Schnellschnitt: periostales Osteoblastom).

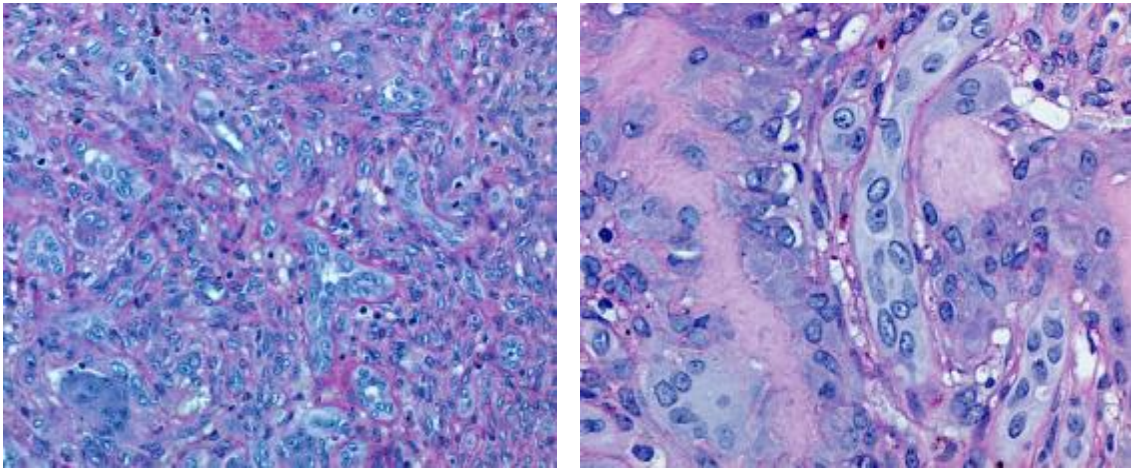


Abb. 3-26: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, PAS-Färbung)

In der PAS-Reaktion sieht man dazwischen Gefäßproliferate, wobei die Endothelzellen große chromatin-lockere Kerne und ein relativ breites Zytoplasma aufweisen.

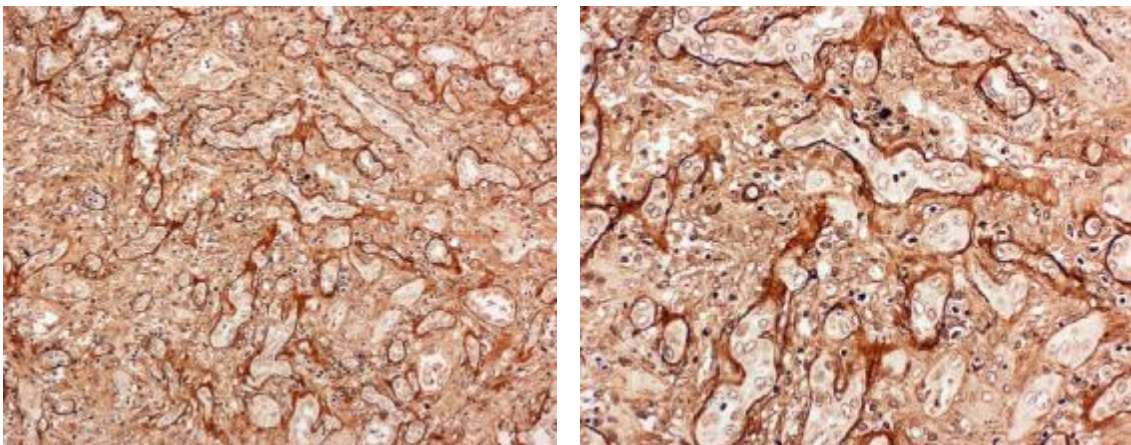


Abb. 3-27: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, Movat-Versilberung)

In der Movat-Versilberung färben sich die Retikulinfasern der Endothelien sichtbar an.

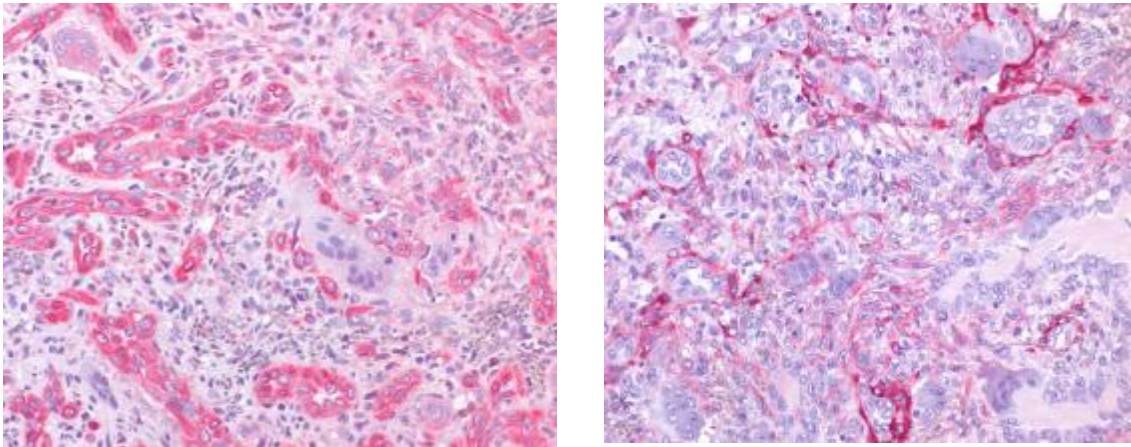


Abb. 3-28: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, oben: Vimentin-Färbung, unten: smooth-muscle-Actin)

In der Reaktion gegen smooth-muscle-Actin (**unten**) sieht man um die Tumorgefäße eine positiv reagierende Perizyten-Schicht (DD: der Differenzierungsgrad mit Gliederung in Endothel und Perizyten spricht u.a. gegen die Diagnose eines sogenannten epitheloiden Hämangioendothelioms).

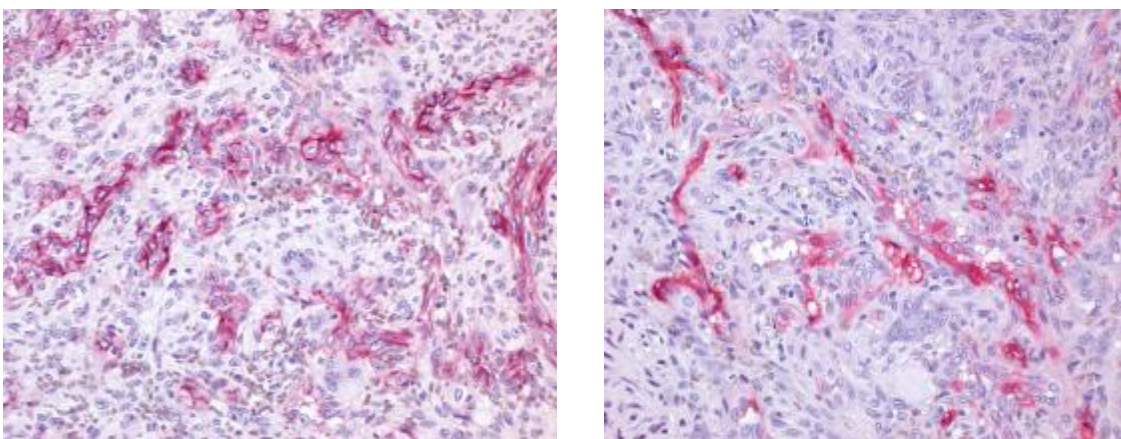


Abb. 3-29: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula (M.-Nr.: 2003/2415, oben: CD31-Färbung, unten: CD34-Färbung)

Die Tumorzellen reagieren positiv mit den Endothelzellmarkern CD31 und CD34.

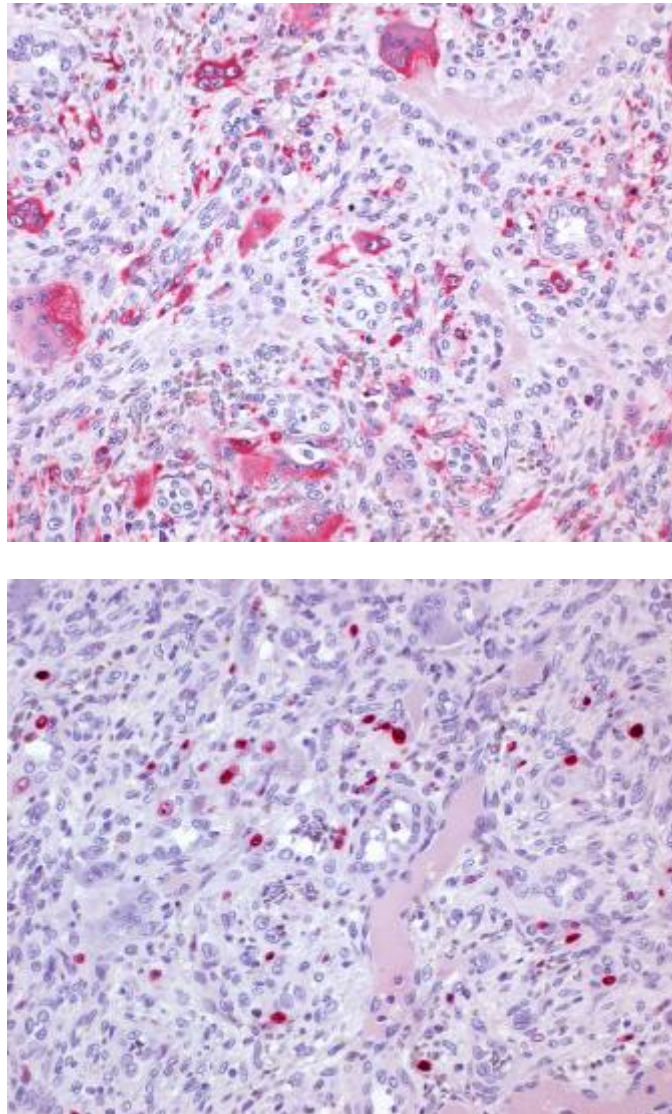


Abb. 3-30: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, oben: CD68-Färbung, unten: Ki67 (MIB)-Färbung)

In der Reaktion gegen CD68 stellen sich zahlreiche positiv reagierende osteoklastäre Riesenzellen sowie auch mononukleäre histiozytäre Zellen positiv dar (**oben**). Mit dem Proliferationsmarker Ki67 (MIB) reagieren etwa 5% bis 10% der Tumorzellkerne positiv (**unten**).

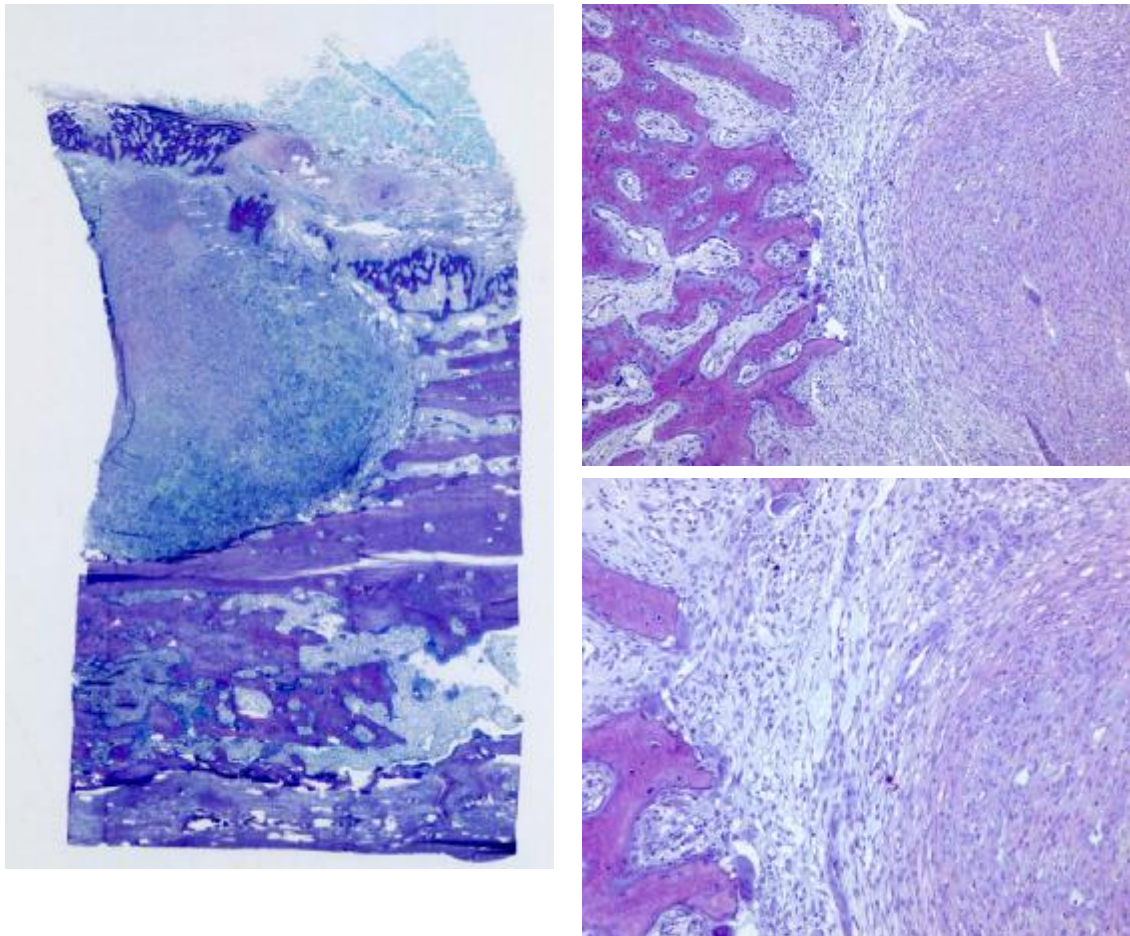


Abb. 3-31: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, Toluidin-Blau-Färbung)

Der Tumor hat zu einer gesteigerten osteoklastären Resorption im Bereich der äußeren Schichten der Kortikalis geführt und wird peripher von einer reaktiv gebildeten Schale aus Faserknochen begrenzt, die von Periost und Skelettmuskulatur bedeckt wird. Es besteht eine gesteigerte endostale Umbauaktivität mit Induktion einer reaktiven Knochenneubildung.

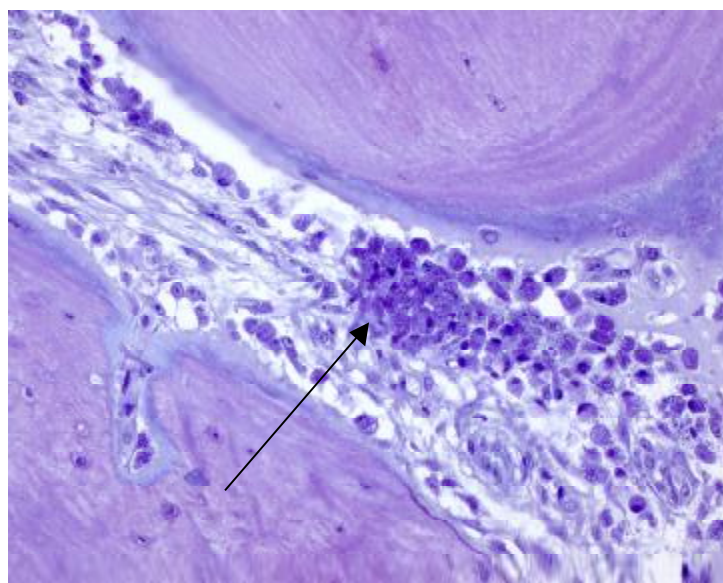
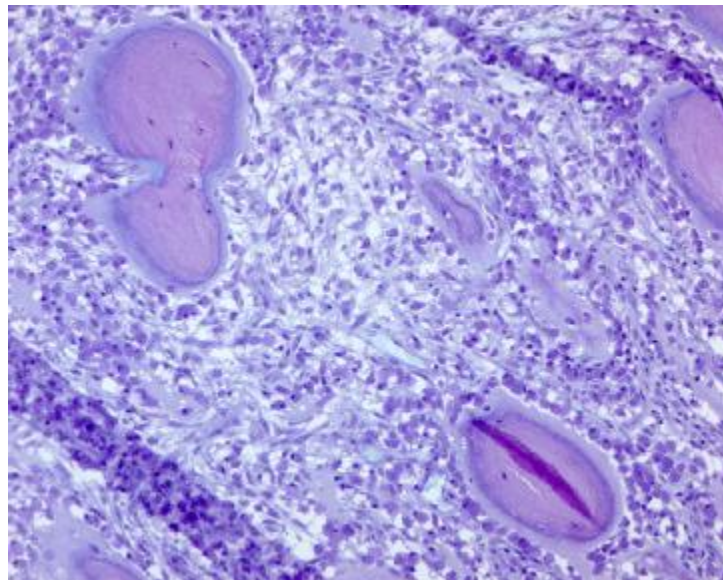


Abb. 3-32: periostales epitheloides Hämangiom im Bereich der rechten Fibula diaphysär (M.-Nr.: 2003/2415, Toluidin-Blau-Färbung)

In den etwas zentraleren Abschnitten sieht man zahlreiche Osteoid-Trabekel, die von prominenten kubischen Osteoblasten gebildet werden (s. Pfeil).

3.4.5 Spindelzell-Hämangiom

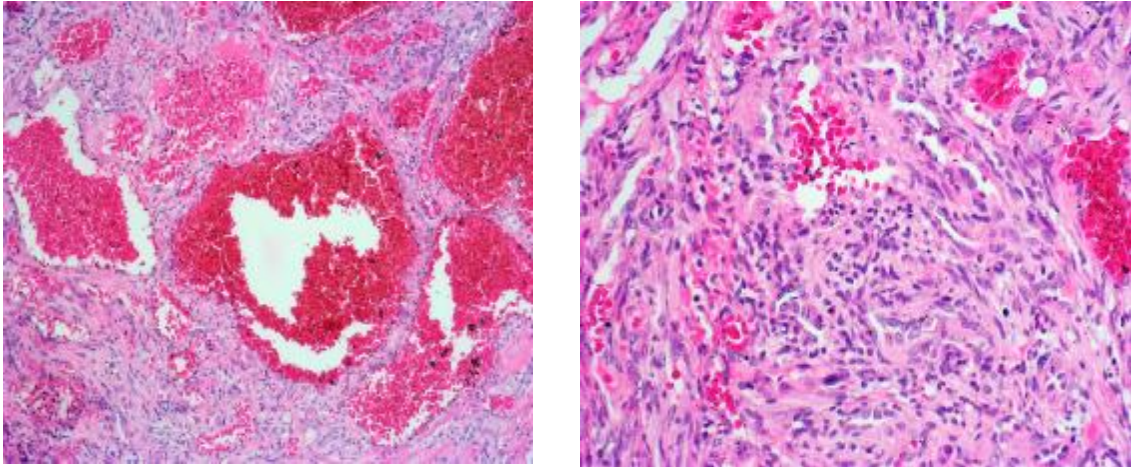


Abb. 3-33: Spindelzell-Hämangiom im Bereich der Mittelphalanx der 2. Zehen links intraossär (M.-Nr.: 2001/4805, HE-Färbung)

Man sieht Formationen einer mesenchymalen Geschwulst von heterogenem Aufbau. Es finden sich einmal Abschnitte aus weitlumigen Gefäßsinus, die von schmalen Endothelzellen begrenzt werden. .

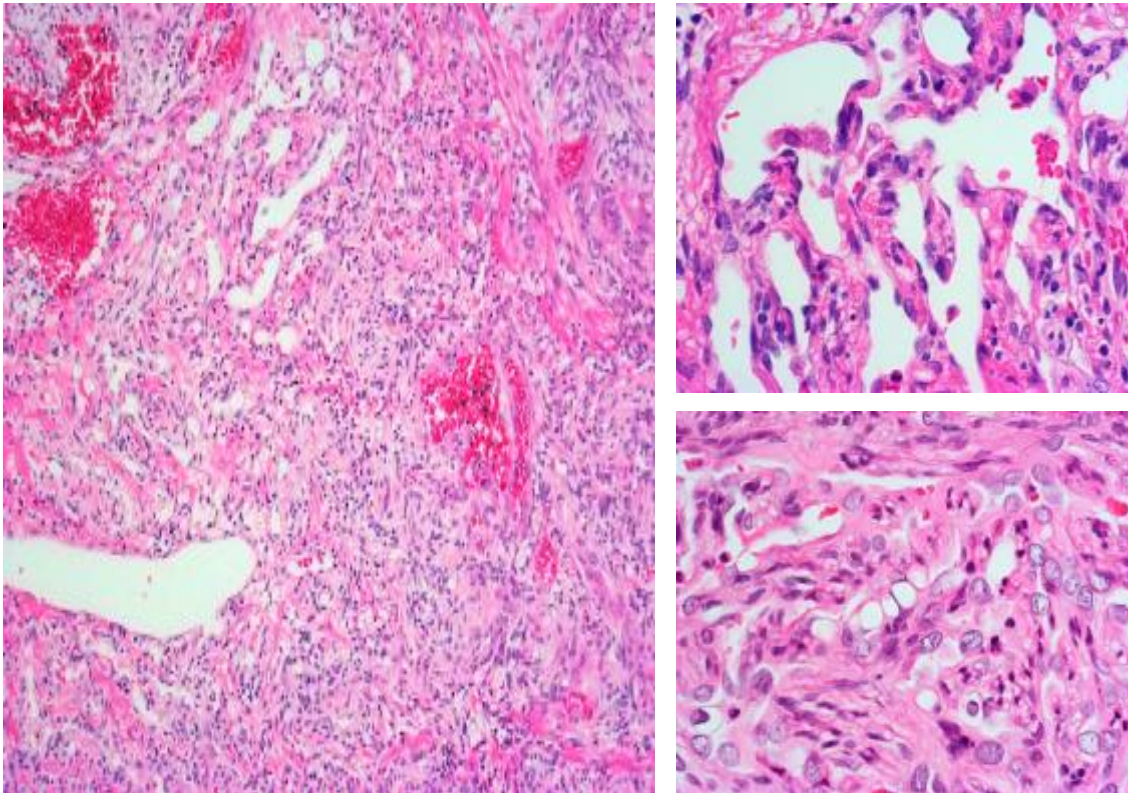


Abb. 3-34: Spindelzell-Hämangiom im Bereich der Mittelphalanx der 2. Zehe links
(M.-Nr.: 2001/4805, HE-Färbung)

An anderen Stellen dominieren schlitzförmige englumigere Gefäße, die von zytoplasmareicheren Endothelzellen begrenzt werden.

Außerdem finden sich mehr solide Abschnitte aus spindeligen Zellen mit ovalen bis spindeligen Kernen.

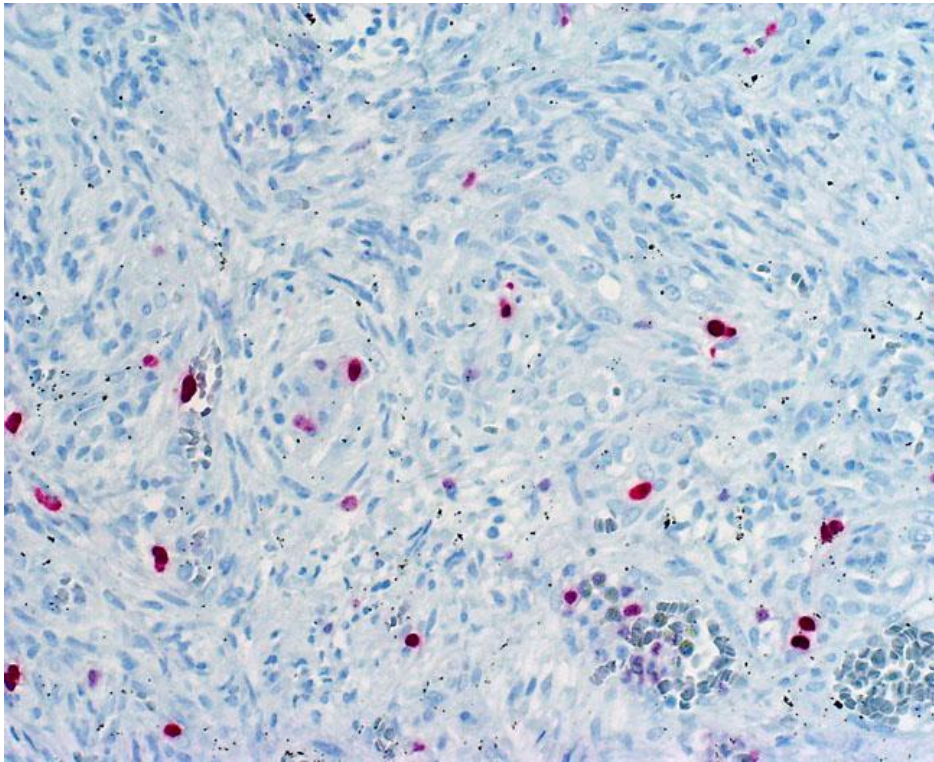


Abb. 3-35: Spindelzell-Hämangiom im Bereich der Mittelphalanx der 2. Zehen links
(M.-Nr.: 2001/4805, Ki67-(MIB)Färbung)

Mit dem Proliferationsmarker Ki67 (MIB) reagieren etwa 5% der Zellkerne in der spindelzelligen Komponente positiv.

3.5 Radiologische Auswertung

Von 170 Fällen der Hämangiome im Hamburger Knochentumorregister lagen für 54% (91 Fälle) Röntgenbilder vor. Für einige Fälle gab es zusätzlich noch MRT-, CT-Bilder und/oder Kontaktradiographien. Bei 17% (28 Fälle) waren ausschließlich MRT- und/oder CT-Aufnahmen vorhanden. Bei der Auswertung der Radiologie wurden die Hämangiome nach den in der Literatur beschriebenen, in ihrer Lokalisation typischen Merkmalen untersucht.

3.5.1 Schädel

Von den insgesamt 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters sind 56 Fälle am Schädel lokalisiert. Dies entspricht 33%.

Von diesen 56 Fällen war in 29 (52%) Fällen Bildmaterial vorhanden.

Das Bildmaterial gliedert sich auf in Röntgenaufnahmen (21%), CT- und (28%), MRT-Schnitte (3%) und Kontaktradiographien (62%). In einigen Fällen waren mehrere Aufnahmen vorhanden.

Auf den Röntgenaufnahmen des Schädels, sowohl in der Frontal- als auch in der Seitenaufnahme, zeigt sich in allen Fällen (100%) eine runde bis ovale Osteolyse. Die Ränder dieser Läsionen sind glatt begrenzt und weisen keine bis geringe Randsklerose auf (Pfeile in **Abb. 3-36, 3-37**).

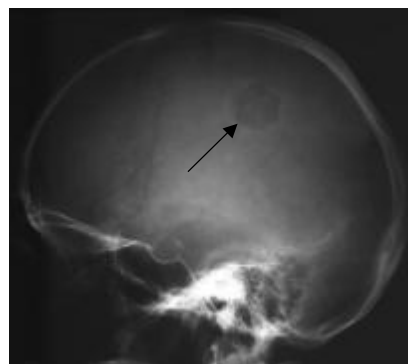


Abb. 3-36 (links): kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 94/5028)

Abb. 3-37 (rechts): kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 2000/1693)

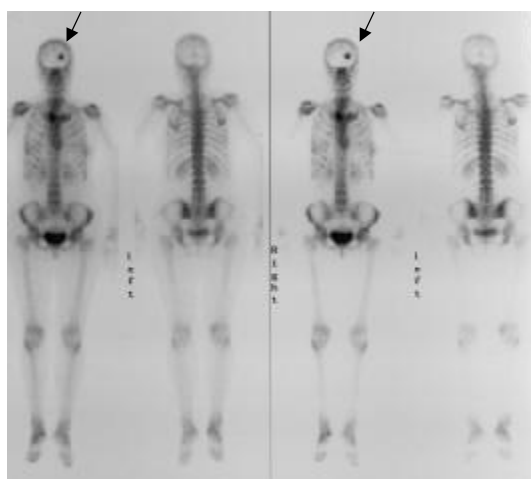


Abb. 3-38: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 94/5028)

Szintigraphie von der Patientin mit einem Schädelhämangiom (s. **Abb. 3-36**).
Man erkennt eine deutliche Signalanreicherung im Bereich des Os frontale.
(ebenfalls eine leichte Signalanreicherung im rechten Sternoklavikulargelenk,
am ehesten Randerscheinungen einer Arthrose).

Auf den CT-Bildern der Schädelkalotte sieht man in allen Fällen eine aufgetriebene lytische Läsion mit Destruktion bzw. irregulärer Anordnung der Kortikalis. Zentral zeigt sich eine geringe mineralisierte Matrix bzw. Restspongiosa. In zwei von acht Fällen mit vorhandenem Bildmaterial war die Ausdehnung des Hämangioms eher auf die Dicke des Schädeldachs beschränkt.

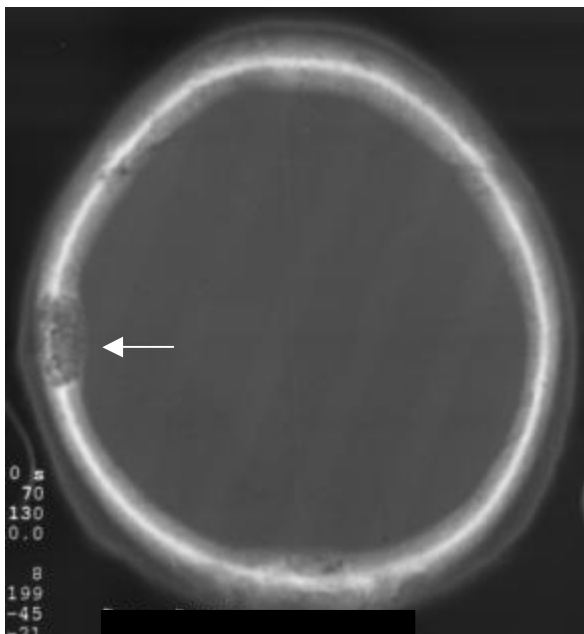


Abb. 3-39: kapillär-kavernöses Hämangiom (M.-Nr. 2000/1693, s. **Abb. 3-37**)

Der axiale CT-Schnitt zeigt ein zum Teil histologisch regressiv verändertes kapillär-kavernöses Hämangiom im Bereich der Schädelkalotte mit den oben beschriebenen Eigenschaften.

Man erkennt eine lytische Läsion, die Tabula externa ist etwas deutlicher aufgetrieben. Die Spongiosa ist zum Teil abgebaut und zeigt eine geringe mineralisierte Restmatrix.

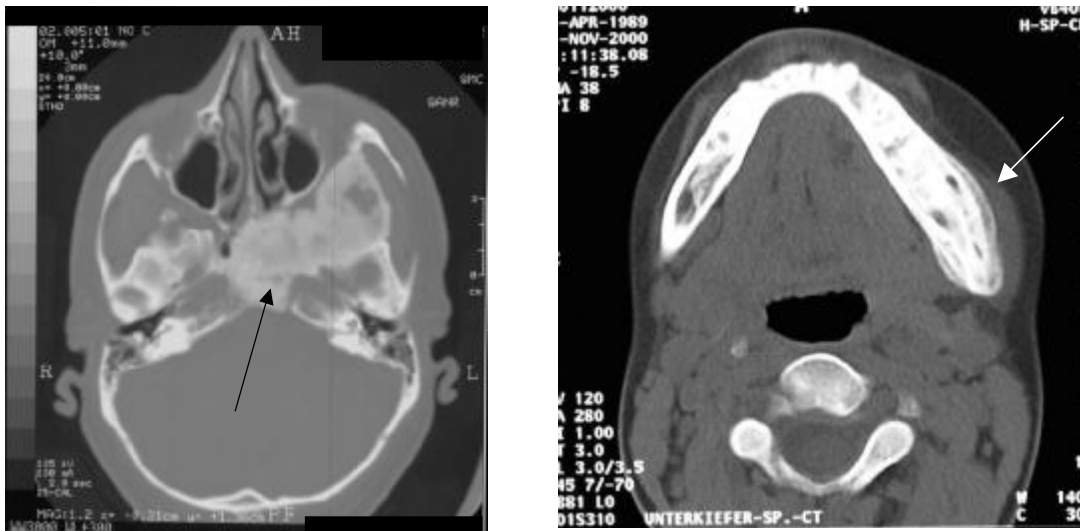


Abb. 3-40 (links): kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2001/1139)

Abb. 3-41 (rechts): kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2001/2016)

Abb. 3-40 zeigt eine ausgedehnt knochenbildende Läsion im Bereich der Schädelbasis (Keilbein/Jochbein).

Der radiologische Befund wäre allerdings auch mit einer fibrösen Dysplasie vereinbar. In der Histologie sieht man die Struktur des Knochengewebes polarisationsoptisch überwiegend lamellär und nicht fibrös wie bei einer fibrösen Dysplasie eigentlich zu erwarten.

Auf **Abb. 3-41** sieht man im Bereich der linken Mandibula eine deutliche Seitenasymmetrie mit kolbiger Auftreibung des linken Unterkiefers, insbesondere im dorsalen Anteil und im Bereich des Unterkieferwinkels.

Differentialdiagnostisch für diese ungewöhnliche Manifestation kommen eine fibröse Dysplasie oder auch eine fibrosierende Osteomyelitis in Frage. Gegen eine fibröse Dysplasie sprechen histologisch der lamelläre Charakter der Trabekel und der Nachweis von Osteoblasten auf den Trabekeloberflächen. Gegen eine fibrosierende Osteomyelitis sprechen auch die lamelläre Trabekelstruktur sowie der niedrige Zellgehalt des intertrabekulären Stromas.

Bei dem Patienten bestand seit einem halben Jahr eine paramandibuläre Schwellung im linken Unterkieferbereich.

Bei den Fällen mit Bildmaterial lagen in 62% (18 Fälle) Kontaktradiographien vor. Diese betreffen ausschließlich die Schädelkalotte. Alle Aufnahmen zeigten lytische Läsionen mit einer Rarefizierung der Spongiosa. Die Kortikalis war in der Hälfte der Fälle aufgelockert, in 4 Fällen zeigt sich sogar eine Destruktion der Tabula interna und in zwei Fällen der Tabula externa. Eine Läsion zeigt eine komplette Destruktion beider Anteile.

In 6 Fällen blieb die Läsion auf die Schädeldecke beschränkt, in zwei Fällen wies die Läsion das sog. Sunburst-Phänomen auf mit radiär in die Peripherie ausstrahlenden Knochenstacheln mit ausgebuchteter Tabula interna und externa. Vier Läsionen zeichneten sich durch eine Vorwölbung der Tabula interna und eine der Tabula externa aus. Die Ausbuchtungen reichten von wenigen Millimetern bis zum Teil zu 6 cm. Ein Hämangiom äußerte sich als große zystische Läsion. In 5 Fällen zeigten sich neben der Osteolyse auch reaktive Knochenneubildungen. In 3 Fällen war keine eindeutige Beurteilung möglich aufgrund zu dicker Schnittpräparate.

Tab. 3-3: Übersicht über das radiologische Verhalten der Hämangiome am Schädel in Kontaktradiographien

Radiologie Schädel			
Art des Tumors		Muster der Knochendestruktion	
osteolytisch	72%	eng umschrieben	33%
lytisch/sklerotisch	28%	diffus	67%
Knochenbildung	28%		
Kortikalis		periostale Reaktion	
geringe Arrosion	15%	keine	33%
Tabula interna	45%	expansiv	67%
Tabula externa	17%	Sunburst	11%
beidseitige Destruktion	23%		

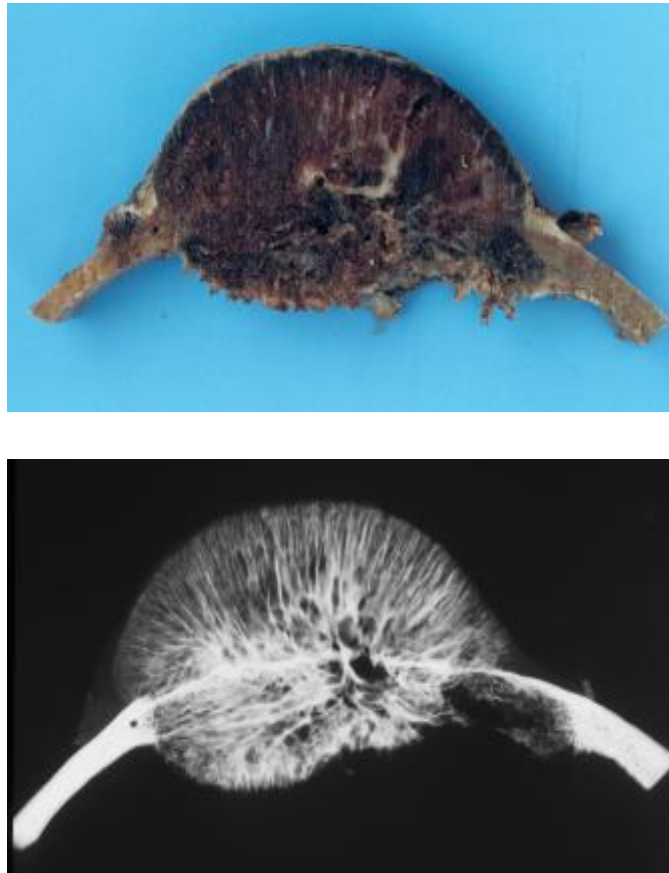


Abb. 3-42: kavernöses Hämangiom (M.-Nr.: 82/2241, oben: Makrophotographie, unten: Kontaktradiographie)

Auf der **oberen Abbildung** erkennt man ein 11 cm im Durchmesser großes Schädelkalottenteilstück mit halbkugeliger, 4 cm im Durchmesser großer Vorwölbung. Die Tabula externa ist glatt begrenzt. Die Tabula interna ist unregelmäßig aufgelockert und durchbrochen. Auf der Schnittfläche besteht im Bereich der knöchernen Auftreibung eine dunkelrote Farbe.

Auf der **unteren Abbildung** erkennt man die Expansion der Tabula interna und externa mit radiär in die Peripherie ausstrahlenden Knochenspikulae als typisches Erscheinungsbild des sog. „Sunburst-Phänomen“.

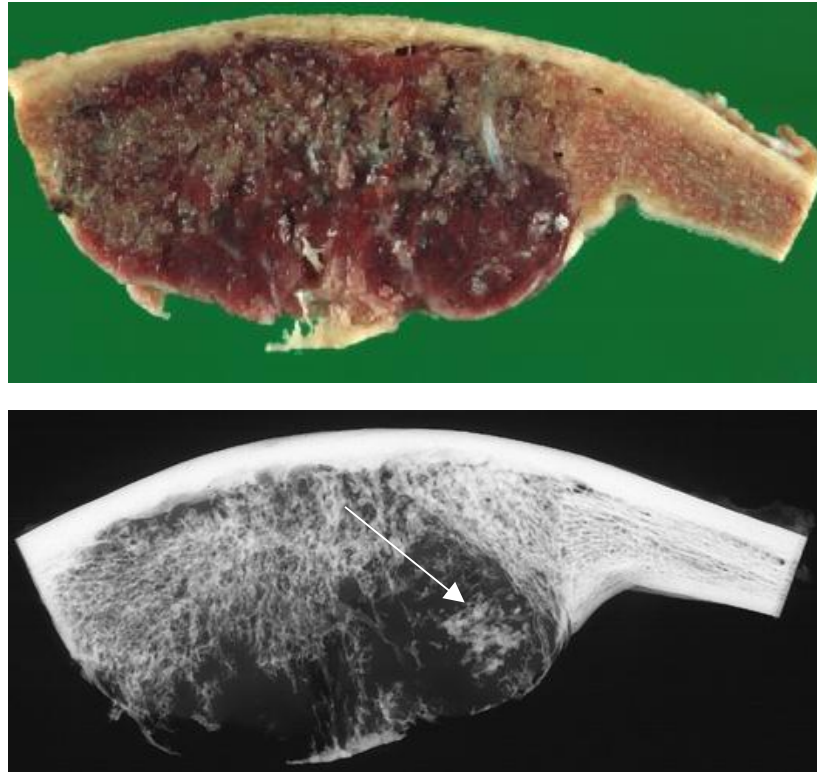


Abb. 3-43: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2002/0373, oben: Makrophotographie, unten: Kontaktradiographie)

Auf der **oberen Abbildung** ist ein 7 cm im Durchmesser großes Kalottenpräparat mit einer 6 cm im Durchmesser großen Vorwölbung nach innen dargestellt. Die Tabula externa ist intakt, die Tabula interna nahezu völlig destruiert. Auf der Schnittfläche sieht man einen hyperämischen Tumor.

Auf der Kontaktradiographie (**unten**) sieht man einen teils lytischen teils knochenbildenden Tumor. Die Tabula externa ist erhalten. Die Tabula interna wölbt sich vor und ist größtenteils komplett abgebaut. Zentral sieht man irregulär strukturierte Spongiosaformationen, lytische Areale und lateral Knochenneubildung (Pfeil).

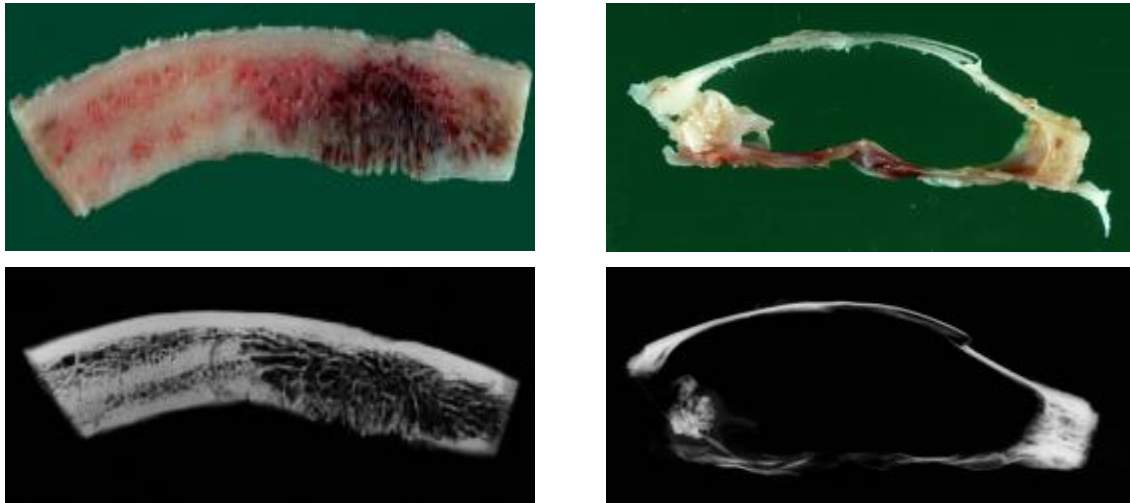


Abb. 3-44 (links): kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2000/3294,
oben: Makrophotographie, unten: Kontaktradiographie)

Abb. 3-45 (rechts): kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2004/1943,
oben: Makrophotographie, unten: Kontaktradiographie)

Abb. 3-44: Im Gegensatz zu den schon gezeigten Hämangiomen, ist diese Läsion nahezu auf die Dicke des Schädeldaches beschränkt. Hierbei handelt es sich um ein 6,5 x 3,5 x 1,4 cm großes Kalottenteilstück temporooccipital links. Auf der Sägeschnittfläche sieht man einen 3 x 2,5 x 1 cm großen braun-rötlichen verbreiterten Bezirk mit vergrößerter Trabekelstruktur (**oben**).

Auf der Kontaktradiographie erkennt man den lytischen Charakter mit der grob strukturierten Restspongiosa. Die Tabula externa ist leicht infiltriert und die Tabula interna aufgelockert (**unten**).

Abb. 3-45: Dieses Hämangiom zeigt zentral eine zystische Läsion. Die Makroskopie zeigt ein 3,5 cm großes Kalottenstück mit einer zentralen 3 x 2,5 x 1,5 cm großen Hohlräumbildung, die außen und innen nur von einer dünnen Knochenschale begrenzt wird (**oben**).

Die Kontaktradiographie zeigt die nahezu rarefizierte Tabula externa und die z.T. destruierte Tabula interna. Die Spongiosa ist durch die zystische Hohlräumbildung komplett abgebaut (**unten**).

3.5.2 Obere Extremität

Von den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters sind 13 Fälle an der oberen Extremität lokalisiert. Dies entspricht 8%. Die obere Extremität schließt die Klavikula und die Skapula mit ein.

In 12 Fällen lag Bildmaterial vor. Dieses Bildmaterial gliederte sich in Röntgenbilder (100%), MRT- (45%) und CT-Aufnahmen (1 Fall) sowie Kontaktradiographien (27%).

Die Klavikula und die Skapula zählen zu den flachen Knochen des Körpers und ähneln in ihrem radiologischen Verhalten den Aufnahmen der Schädelkalotte.

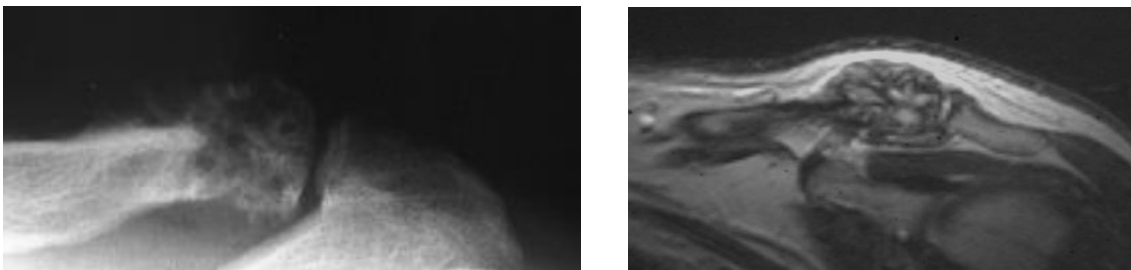


Abb. 3-46: kapillär-epitheloides Hämangiom (M.-Nr.: 2003/0427, links: Röntgenbild, rechts: MRT-Aufnahme (T1-gewichtet))

Auf dem Röntgenbild zeigt sich eine aufgelockerte Spongiosa der Epiphyse der linken Clavicula. Die Kortikalis ist teilweise komplett abgebaut. Die Läsion bleibt nicht auf die Dicke des Knochens beschränkt (**links**).

Die MRT-Aufnahme zeigt einen hypointensen osteolytischen Tumor, der das umliegende Weichteilgewebe verdrängt (**rechts**).

An der Skapula sind zwei Fälle lokalisiert.

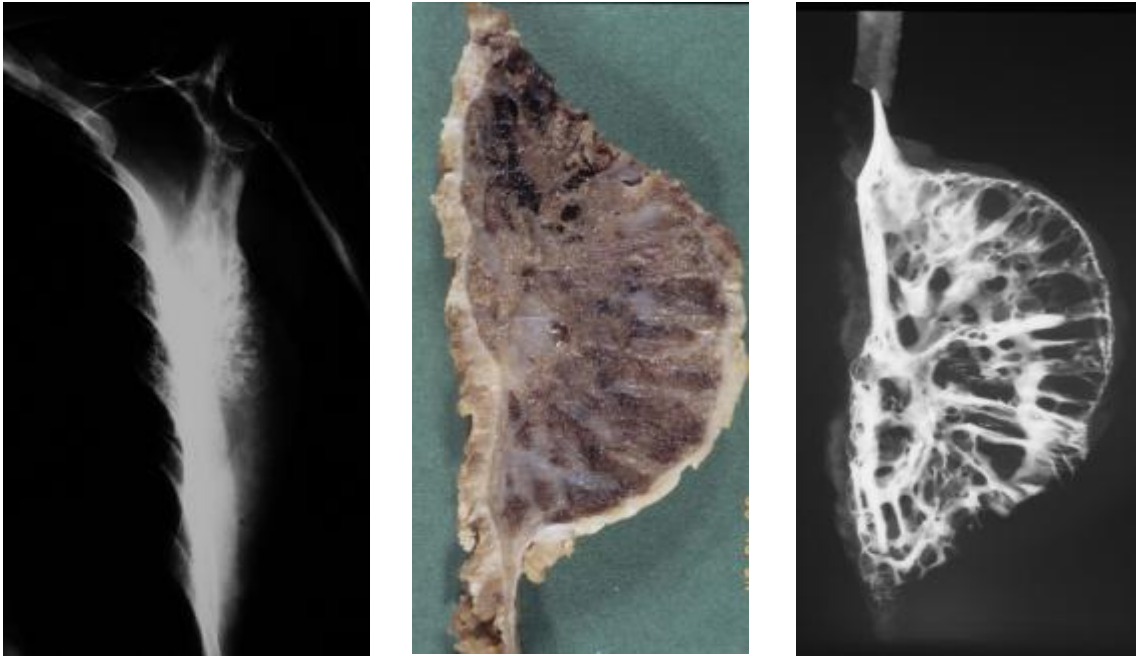


Abb. 3-47: kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 89/4004, links: Röntgenbild, mitte: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Dem Röntgenbild zufolge ist die Knochenstruktur der Skapula umgewandelt. Die Spongiosa ist aufgelockert mit überwiegend kavernös-spongiosem Gefüge. Die Kortikalis ist aufgesplittert, und es ist ein an Igelform erinnernder Auswuchs wahrnehmbar, der aus lichtstrahlenartig angeordneten Knochenbalken gebildet ist (**links**).

Auf der Makrophotographie sieht man ein 3 cm bis zu 11 cm Skapulateilstück mit einem halbmondförmigen an der Basis 6 cm großen und maximal 2 cm messenden braunroten Tumor mit schmalen, knöchernen Septen (**mitte**).

Auf der Kontaktradiographie erkennt man den lytischen Charakter der Läsion. Die Skapula ist stark aufgetrieben. Die Kortikalis ist am rechten Abschnitt rarefiziert, z.T. destruiert. Zentral zeigt sich eine gering mineralisierte Matrix bzw. Restspongiosa (**rechts**).

Der Humerus, der Radius und die Ulna gehören zu den Röhrenknochen des Körpers. Dementsprechend gibt es auch für diese Lokalisation relativ typische radiologische Befunde.

Die Fälle mit Bildmaterial teilen sich wie folgt auf: Zwei im Humerus und drei in der Ulna, einer davon liegt periostal und wird daher gesondert betrachtet. Zwei Fälle sind im Radius lokalisiert, allerdings ohne eine optimale Röntgenaufnahme, so dass diese Fälle nicht gezeigt werden.

In zwei Fällen zeigt sich eine scharf begrenzte Osteolyse und in vier Fällen eine Binnenstruktur in Form von irregulären Streifen, z.T. auch wabig anmutenden Verdichtungen. In drei Fällen ist die Lokalisation diaphysär bzw. diaphysär-metaphysär, in zwei Fällen ist die Epiphyse mitbetroffen. In vier Fällen zeigte sich eine Auflockerung der Kortikalis. In einem Fall liegt eine reaktive Knochenneubildung vor, ein Hämangiom ist unscharf begrenzt und nahezu vollständig sklerosiert.

Tab. 3-4: Übersicht über das radiologische Verhalten der Hämangiome an den Röhrenknochen der oberen Extremität

Radiologie Röhrenknochen			
Art des Tumors		Lage des Tumors	
osteolytisch	40%	dia-metaphysär	60%
osteolytisch/sklerotisch		plus epiphysär	40%
sklerotisch	20%		
Binnenstruktur	80%		
Knochenbildung	20%		
Kortikalis			
intakt	20%		
aufgelockert	80%		

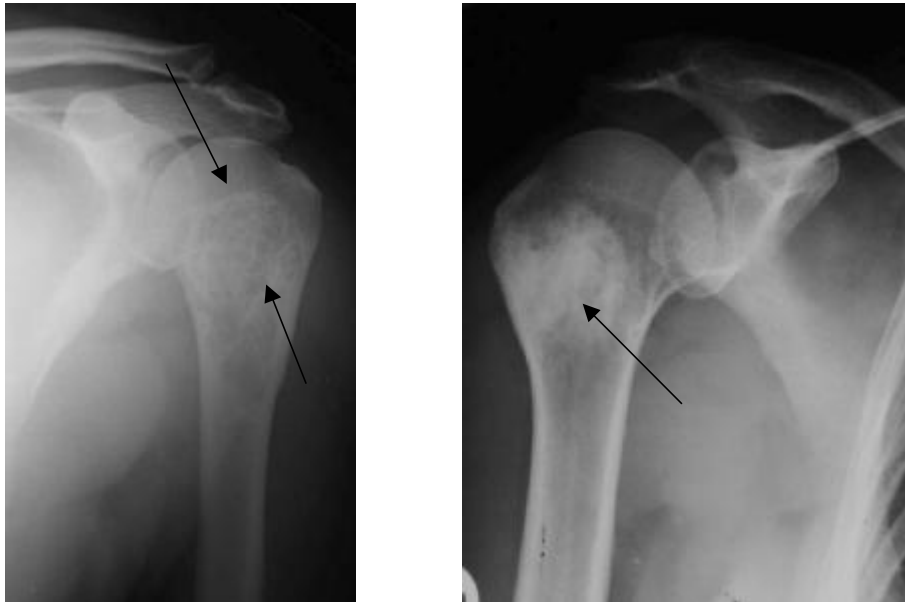


Abb. 3-48 (links): kavernöses Hämangiom (M.-Nr.: 2004/2868)

Abb. 3-49 (rechts): kapillär-kavernöses Hämangiom (M.-Nr.: 91/2956)

In **Abb. 3-48** und **3-49** sind Läsionen in der gleichen Lokalisation (diaphysär-metaphysär) des Humerus dargestellt. In **Abb. 3-48** erkennt man Osteolyseherde mit wabig anmutenden Verdichtungen. Die reaktive Knochenneubildung entspricht den sichtbaren Sklerosierungen im Randbereich der Läsion (Pfeile).

Im Gegensatz dazu zeigt die **Abb. 3-49** eine unscharf begrenzte Läsion mit deutlichen Sklerosierungen (Pfeil).

In beiden Fällen handelt es sich um Hämangiome des Humerus, die sich radiologisch unterschiedlich darstellen können.

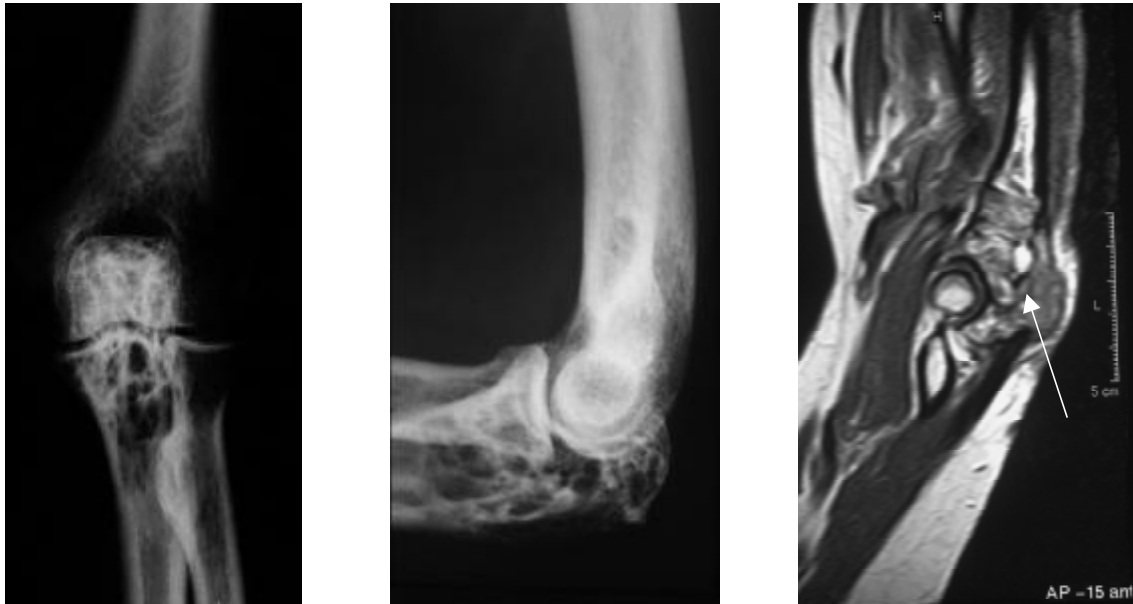


Abb. 3-50: kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 2000/0840,
links u. mitte: Röntgenbild, rechts: MRT-Aufnahme (T1))

Ein Hämangiom in seltener Lokalisation. Die osteolytischen Veränderungen beziehen das Olekranon mit ein. Man sieht einen zystisch-blasigen Tumor.

Auf dem MRT-Bild sieht man die Verdrängung des umliegenden Weichteilgewebes (**rechts**).

Das periostale Hämangiom der Ulna ist diaphysär lokalisiert.

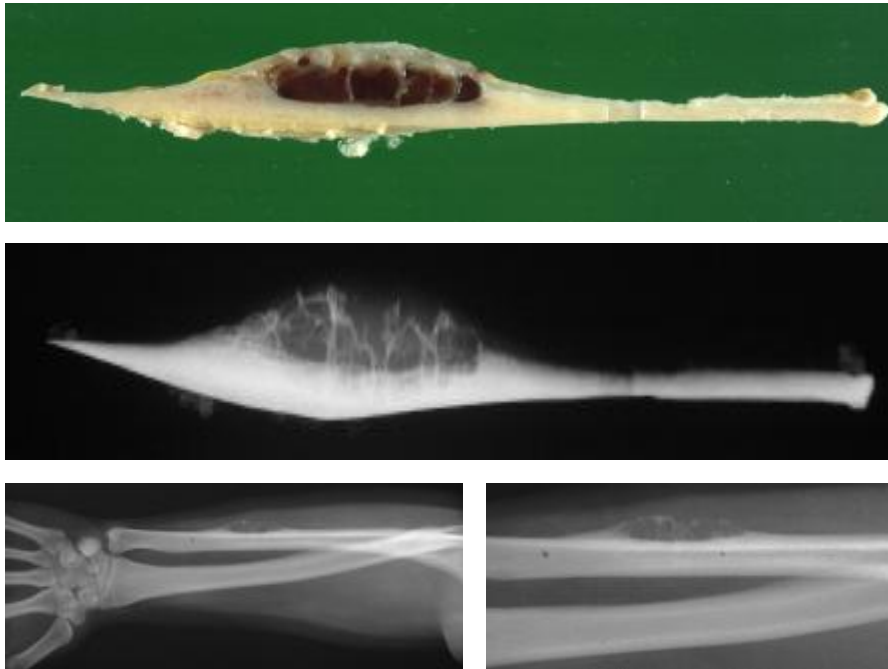


Abb. 3-51: periostales kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 2002/4253, oben: Makrophotographie, mitte: Kontaktradiographie, unten: Röntgenbilder)

Auf der Makrophotographie stellt sich ein 13 x 2,5 x 2 cm großes Teilpräparat der rechten Ulna mit einer 5 cm im Durchmesser großen Auftreibung auf der periostalen Seite dar. Auf der Schnittfläche sieht man einen ovulären, rotbraun verfärbten Tumor auf der Periostseite mit ossärer Begrenzung (**oben**).

Auf der Kontaktradiographie sieht man ein grobwabiges Muster mit einer Periostabhebung und randlichen periostalen Knochenneubildungen (**mitte**).

Man erkennt auf den Röntgenbildern in der Diaphyse und Übergang mittleres distales Drittel der Ulna ulnarseitig gelegen eine blasig wirkende Auftreibung, die der Kortikalis breitbasig aufsitzt (**unten**).

Die Patientin bemerkte vor etwa einem halben Jahr eine Schwellung im mittleren Ellenbogenbereich rechts, die mit Druckschmerzhaftigkeit einherging.

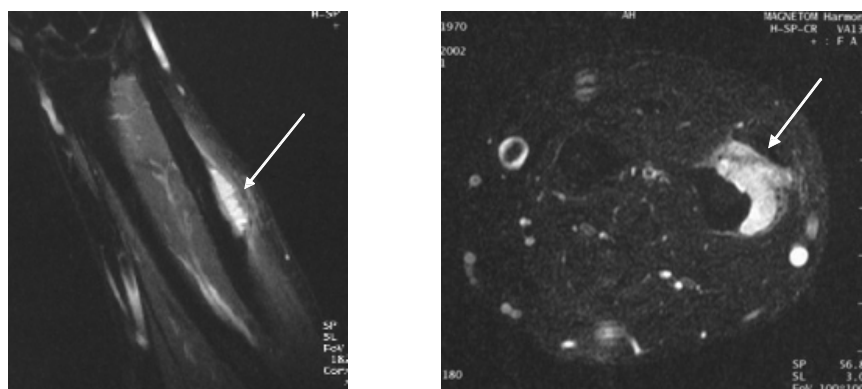


Abb. 3-52: periostales kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 2002/4253, links: tangentialer Schnitt, rechts: axialer Schnitt)

Die Markhöhle ist nicht betroffen und zeigt auf den T2-gewichteten MRT-Bildern ein normales Signalverhalten, die Kortikalis ist allenfalls angedeutet etwas ausgedünnt, das Periost eher abgehoben und verdickt. Die Formation lagert sich schalenartig der lateralen Ulna an und zeigt ein kräftiges Enhancement nach Gabe von KM i.v.

Der Bereich der Handwurzelknochen, sowie der Metacarpalia und Phalangen sind seltene Lokalisationen für Hämangiome. Die radiologischen Eigenschaften haben auch in diesen Aufstellungen Gültigkeit: Lyse und Sklerose in Röntgenaufnahmen, hypointense Signalgebung im T1-gewichteten MRT-Bild und hyperintense Signalgebung im T2-gewichteten Bild (ohne Kontrastmittel) (s. **Abb. 3-53**).



Abb. 3-53: kapilläres Hämangiom im Bereich des Os capitatum (M.-Nr.: 98/5197, links: Röntgenbild, mitte: MRT (T1), rechts: MRT (T2))

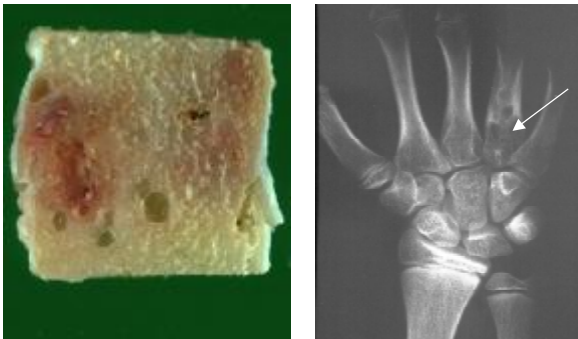


Abb. 3-54: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2001/2029, links: Makrophotographie, rechts: Röntgenbild)

Die Photographie zeigt die schwammartige rötlich-braune Demarkierung des vaskulären Tumors. Auf dem Röntgenbild sieht man das lytisch und wabig aufgetriebene 4. Os metatarsale der rechten Hand.

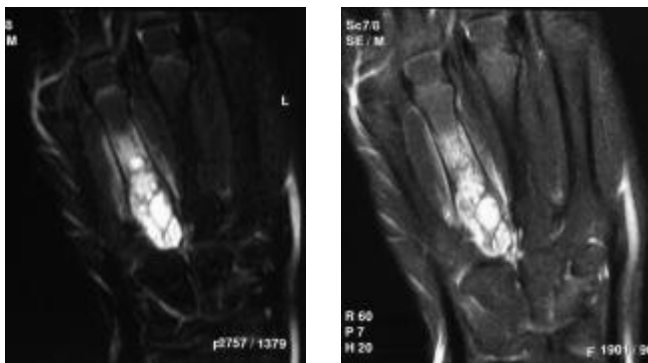


Abb. 3-55: kavernoöses Hämangiom 4. Os metacarpale (M.-Nr.: 2001/2029, links: MRT (T2), rechts: MRT (T1))

Auf den MRT-Aufnahmen erkennt man ein eindeutiges Kontrastmittelenhancement in beiden Wichtungen.



Abb. 3-56: epitheloides Hämangiom Mittelglied (M.-Nr.: 99/0635)

3.5.3 Untere Extremität

Von den insgesamt 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters sind 36 Fälle an der unteren Extremität lokalisiert. Dies entspricht ungefähr 21%. Die untere Extremität umfasst den Femur, die Tibia und die Fibula, sowie den Tarsus mit Grund-, Mittel- und Endphalanx.

In 32 Fällen lag Bildmaterial vor. Dieses Bildmaterial teilte sich in Röntgenbilder (72%), MRT- (31%) und CT-Aufnahmen (16%) sowie Kontaktradiographien (19%) auf.

Der Femur, die Tibia und die Fibula gehören zu den langen Röhrenknochen des Körpers.

Von 29 Fällen waren 13 Fälle (45%) am Femur, 11 Fälle an der Tibia (38%) und 5 Fälle (17%) an der Fibula lokalisiert.

Auf den Röntgenbildern erkannt man in allen Fällen (100%) teils scharf, teils unscharf begrenzte Osteolyseherde, häufig mit sklerotischem, z.T. bizarrem Randsaum (78%). Die Binnenstruktur war in 74% vorhanden, meistens in Form von irregulären Streifen, z.T. auch wabig anmutenden Verdichtungen bzw. strähniger Transformation. In 26% war der osteolytische Defekt „leer“ („zystisch“), d.h. ohne Binnenstruktur. Die Kortikalis zeigte in 91% der Fälle eine Verschmälerung, war z.T. aufgelockert bzw. destruiert. Die Lokalisation bei den Röhrenknochen war mit metaphysärer-epihysärer Lage in 50% der Fälle führend. 38% der Fälle waren diaphysär und jeweils 6% metaphysär und metaphysär-diaphysär lokalisiert. In 3 Fällen war eine pathologische Fraktur vorhanden.

Tab. 3-5: Radiologie der unteren Extremität

Radiologie untere Extremität			
Art des Tumors		Lage des Tumors	
osteolytisch	22%	meta-epiphysär	50%
osteolytisch/sklerotisch	78%	diaphysär	38%
sklerotisch		meta-diaphysär	6%
Binnenstruktur	74%	metaphysär	6%
Knochenbildung	26%		
Kortikalis			
intakt	9%		
aufgelockert/destruiert	91%		
Fraktur	9%		

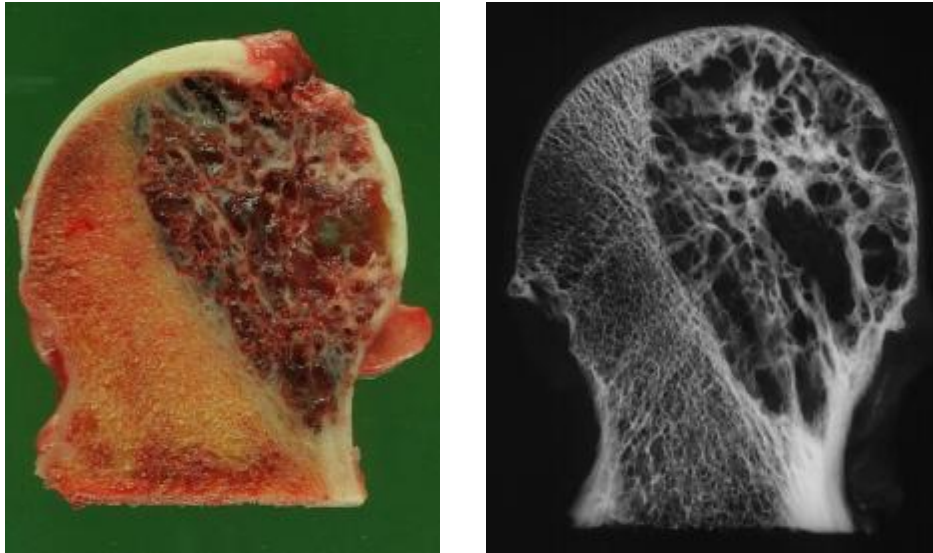


Abb. 3-57: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 97/1099, links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf der Makrophotographie sieht man einen 4,5 cm im Durchmesser großes Femurresektionspräparat mit erhaltener Gelenkfläche. Auf der Sägeschnittfläche erkennt man einen intensiv-rot verfärbten, 3,5 cm im Durchmesser großen bis an die Gelenkfläche reichenden Tumor, der von Spongiosa durchzogen wird (**links**).

Auf der Kontaktradiographie sieht man einen scharf begrenzten Bezirk in der Spongiosa im Femurkopf mit grober, plumper Umstrukturierung der Spongiosatrabekel (**rechts**).

Anamnestisch war ein Mammakarzinom bekannt, so dass differentialdiagnostisch eine Metastase abzuklären war.

Bei der Patientin bestand ein Spannungsschmerz links mit beginnender Ausstrahlung in die Beine.

Die Hämangiome der unteren Extremität, insbesondere die der langen Röhrenknochen, weisen den gleichen radiologischen Charakter auf wie die an der oberen Extremität, z.T. mit deutlicher Rarefizierung der Spongiosa und aufgetriebener oder teils abgebauter Kortikalis (s. Pfeile in den folgenden Bildern).

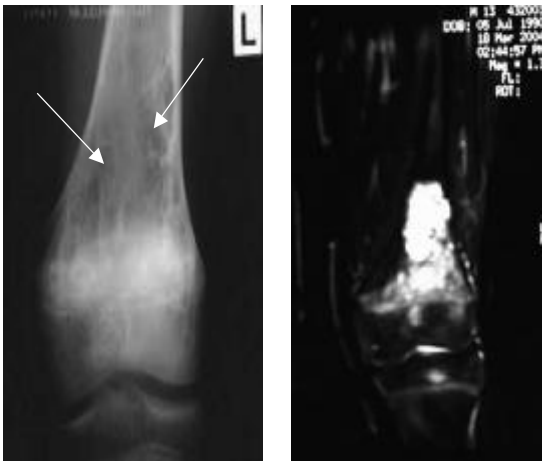


Abb. 3-58: kapilläres Hämangiom
(M.-Nr.: 2004/1622,
links: Röntgenbild,
rechts: MRT-Aufnahme (T2))



Abb. 3-59: kavernös-kapilläres
Hämangiom
(M.-Nr.: 2001/4977)



Abb. 3-60: kavernöse Hämangiome (M.-Nr.: 2001/5331 u. M.-Nr.: 2000/4147), rechts
mit eingetretener Spontanfraktur

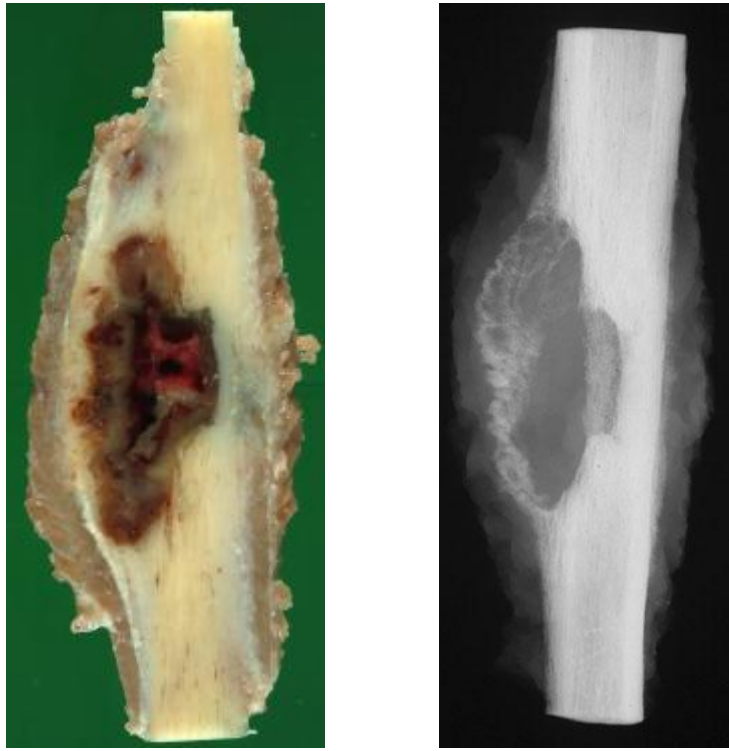


Abb. 3-61: periostales epitheloides Hämangiom (M.-Nr.: 2003/2615,
links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf dem Foto handelt es sich um ein 5,8 cm langes Fibularesektat mit einer zentralen Auftreibung. Auf der longitudinalen Sägeschnittfläche sieht man im Bereich der Kortikalis einen 3,3 x 1 cm großen dem Periost aufgelagerten dunkelrot-braunen Tumor, der das Periost abgehoben hat. Der Markraum ist in Höhe des Tumors zum Teil sklerosiert (**links**).

Auf der Kontaktradiographie sieht man den Bereich des Tumors als großen, fast zystisch anmutenden lytischen Bezirk. Die Kortikalis ist am Randbereich stark aufgelockert und aufgetrieben (**rechts**).

Der Fußbereich ist, vergleichbar mit der Hand an der oberen Extremität, ein eher seltener Aufstellungsort für Hämangiome und daher genau zu hinterfragen. Im Tarsus sind 5 Fälle lokalisiert (3%). In 2 Fällen ist Bildmaterial vorhanden (Röntgenbilder 100%, MRT und Kontaktradiographie 50%).

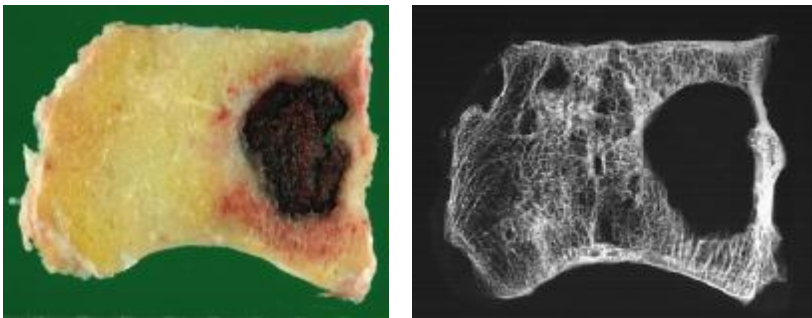


Abb. 3-62: epitheloides Hämangiom (M.-Nr.: 2002/0211, links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf dem Foto handelt es sich um einen 4 x 3,5 x 3 cm großen Knochen (Os cuneiforme) mit begrenzenden Gelenkflächen. Anhängend ein 3 x 0,5 cm großer Hautstreifen. An einer Stelle in der Kortikalis ist ein 9 mm im Durchmesser großer Biospiedefekt.

Auf der Sägenschnittfläche sieht man einen 1,5 x 1 cm großen scharf begrenzt osteolytischen hämorrhagischen Defekt, der von einer Randsklerose umgeben wird. Der Gelenkknorpel der begrenzenden Gelenkflächen ist jeweils nahezu vollständig abgetragen (**links**).

Auf der Kontaktradiographie sieht man deutlich den zystischen Charakter der Läsion (**rechts**).



Abb. 3-63 (links): epitheloides Hämangiom Os cuneiforme li. Fuß
(M.-Nr.: 2002/0082, links: Röntgenbild,
rechts: MRT-Aufnahme (T2))

Abb. 3-64 (rechts): epitheloides Hämangiom (M.-Nr.: 2004/0229).

An den Phalangen sind drei Fälle lokalisiert (2%). In allen Fällen ist Bildmaterial vorhanden (Röntgenbilder 100%, Kontaktradiographie 33%).

Abb. 3-65 zeigt einen osteolytischen Tumor im Bereich der Mittelphalanx der 2. Zehe links mit einer geringen Sklerose des umliegenden Knochengewebes (Pfeil). Für einen extraossären Geschwulstanteil ergibt sich anhand des Röntgenbildes kein Anhalt.



Abb. 3-65: Spindelzell-Hämangiom (M.-Nr.: 2001/4805)

Im Hamburger Knochentumorregister zeigte sich unter anderen dieser Fall eines multifokalen Hämangioms.



Abb. 3-66: multifokales kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 2002/2103)

Das MRT-Bild zeigt signalveränderte Bezirke im Bereich der distalen Tibia und Fibula sowie Talus und Calcaneus. Zusätzlich bestehen noch ein Gelenkerguss und ein perifokales Ödem.

3.5.4 Wirbelsäule

Die Wirbelsäule gehört neben dem Schädel zu den Hauptlokalisationspunkten der Hämangiome. Insgesamt sind von den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters 42 Fälle an der Wirbelsäule lokalisiert. Dies entspricht einem Anteil von ca. 25%. Von den 42 Fällen sind 3 Fälle an der Halswirbelsäule (7%), 17 Fälle an der Brustwirbelsäule (41%) und 19 Fälle an der Lendenwirbelsäule (45%) lokalisiert. Bei drei Fällen (7%) war eine genaue Zuordnung nicht mehr möglich. In 20 Fällen war Bildmaterial vorhanden in Form von Röntgenbildern (45%), CT- (51%) und MRT-Aufnahmen (51%), Kontaktradiographien (7%) und μ CT (10%). Auf den vorhandenen Röntgenbildern stellen sich in 8 von 9 Fällen die Hämangiome als wabige oder strähnige Strukturtransformationen der Wirbelkörper dar, die Wirbelkörpergröße und -form ist in 7 Fällen erhalten. In zwei Fällen findet sich zusätzlich eine Ausdehnung in die Quer- und Gelenkfortsätze. In einem anderen Fall sieht man eine pathologische Wirbelkörperkompressionsfraktur, ein Fall zeigt sogar eine völlige Auflösung der Wirbelkörperform.

Tab. 3-6: Verteilung und Radiologie der Wirbelsäule

Radiologie Wirbelsäule			
Verteilung		Struktur	
HWS	7%	erhalten	89%
BWS	40,5%	destruiert	22%
LWS	45,5%	Ausdehnung	11%
unbekannt	3%	Transformation	89%

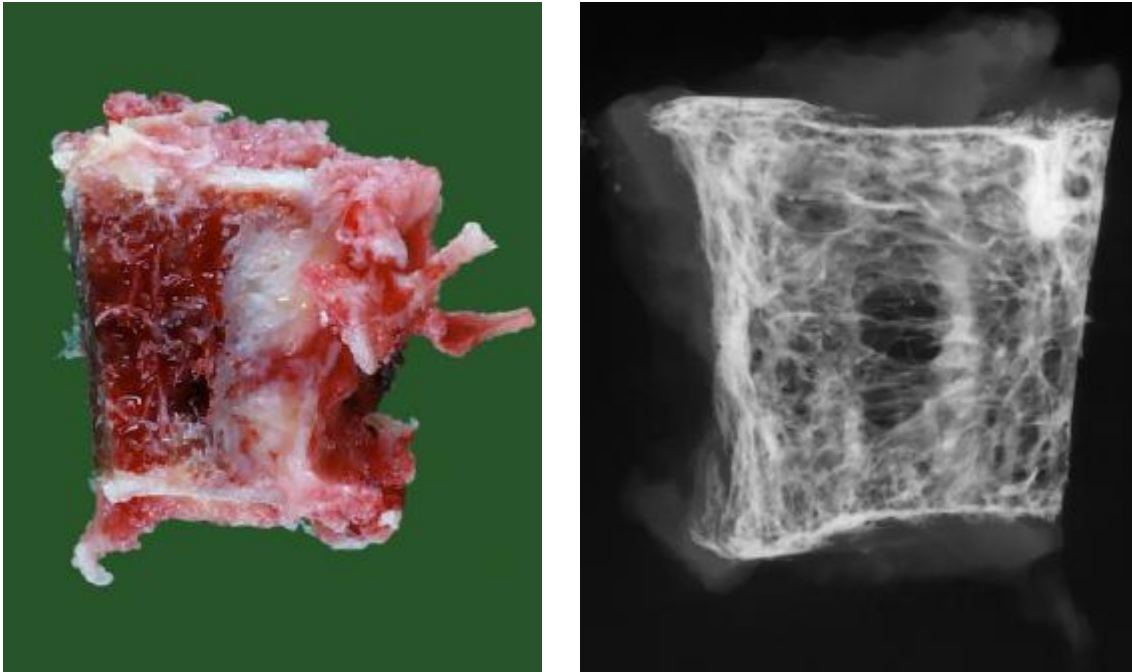


Abb. 3-67: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 98/5581, links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf dem Foto sieht man ein 2,3 x 2 x 1 cm großes Wirbelkörperteilstück. Man erkennt grob die aufgelockerte Deck- und Grundplatte, dazwischen rötlich-schwammiges Gewebe (**links**).

Auf der Kontaktradiographie sieht man die völlige Durchsetzung des Wirbelkörperstücks mit einer wabig-strähnig erscheinenden, grober und plumper Umstrukturierung der Spongiosatrabekel (**rechts**).

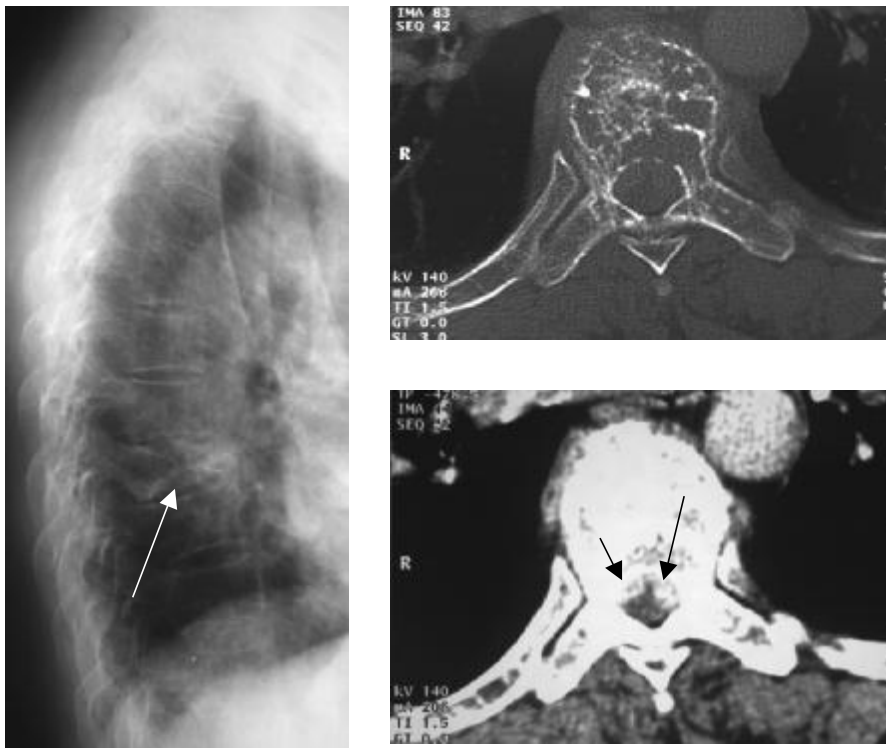


Abb. 3-68: kapillär-kavernöses Hämangiom (M.-Nr.: 2001/4806, links: Röntgenbild, oben: CT-Aufnahme, unten: CT m. KM)

Auf dem Röntgenbild (Pfeile im linken Bild) sieht man einen abgeflachten 8. Brustwirbelkörper mit pathologischer Wirbelkörperkompressionsfraktur. Eindrucksvoll stellt sich auf den CT-Bildern das Ausmaß der Destruktion dar (**oben**). Nach intravenöser bolusartiger Kontrastmittelgabe färbt sich das angiomatöse Gewebe massiv an, jetzt wird auch die erhebliche Ausdehnung in den Spinalkanal deutlich (Pfeile im **unteren Bild**).

Die Patientin litt seit Wochen unter Lumboischialgien, präoperativ auch mit einer funikulären Symptomatik sowie beginnendem Querschnitt. Postoperativ gute Rückbildung.

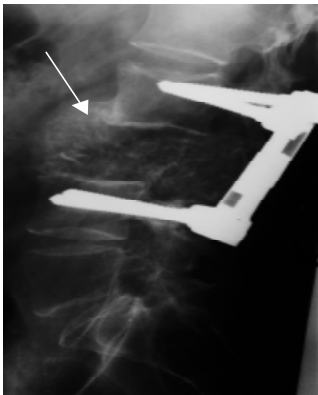


Abb. 3-69: kapillär-kavernöses Hämangiom (M.-Nr.: 94/2948)

Auf der Aufnahme sieht man eine vollständige Auflösung der Wirbelkörperform. Die Stabilität wird mittels Fixateur erhalten. Trotz der sehr ungewöhnlich aggressiven Destruktion wurde histologisch ein gemischt kapillär-kavernöses Hämangiom diagnostiziert. Es handelt sich um ein Rezidiv bei Z.n. 34 Monate zurückliegender Erstoperation.



Abb. 3-70: kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 96/0995,
links: MRT-Aufnahme(T2), rechts: CT-Aufnahme)

Auch auf der T2-gewichteten MRT-Aufnahme sieht man eine signalintensive Darstellung des angiomatösen Gewebes (**links**).

Auf beiden Aufnahmen – sowohl im MRT als auch im CT – erkennt man die Ausdehnung in die Quer- und Gelenkfortsätze (Pfeile in beiden Abbildungen).

3.5.5 Rippe

In den Rippen sind im Hamburger Knochentumorregister von 170 Fällen insgesamt 10 lokalisiert. Dies entspricht einem Anteil von ca. 6%. In der Hälfte der Fälle (50%) ist Bildmaterial vorhanden, das sich in Röntgenbilder (4 Fälle = 80%), CT- (2 Fälle = 40%) und MRT-Aufnahmen (1 Fall = 20%) sowie Kontaktradiographien (2 Fälle = 40%) aufgliedert.

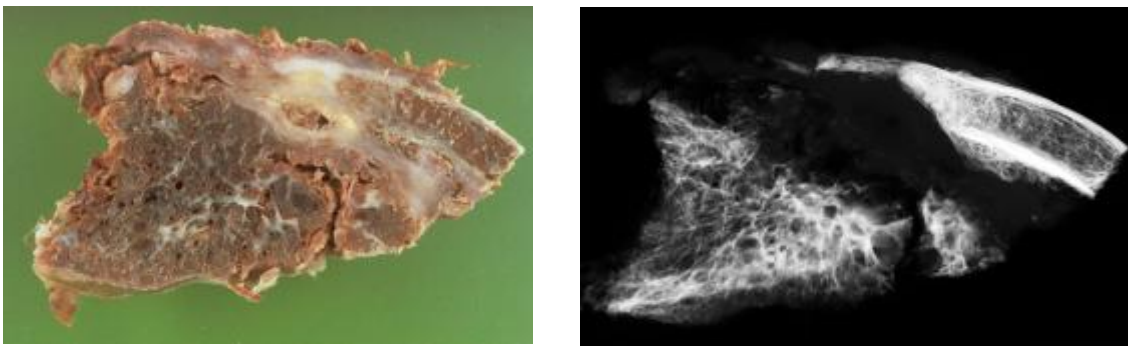


Abb. 3-71: kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 92/0808,
links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf dem Foto sieht man ein 6 cm langes, derbes Rippenpräparat, mit unregelmäßigen spongiösen Knochentrabekeln einstrahlend in die umgebenden Weichteile. Auf der Schnittfläche intensiv rote Farbe (**links**).

Auf der Kontaktradiographie erkennt man deutlich das neugebildete Faserknochengewebe, das die angrenzenden Weichteile durchsetzt (**rechts**).

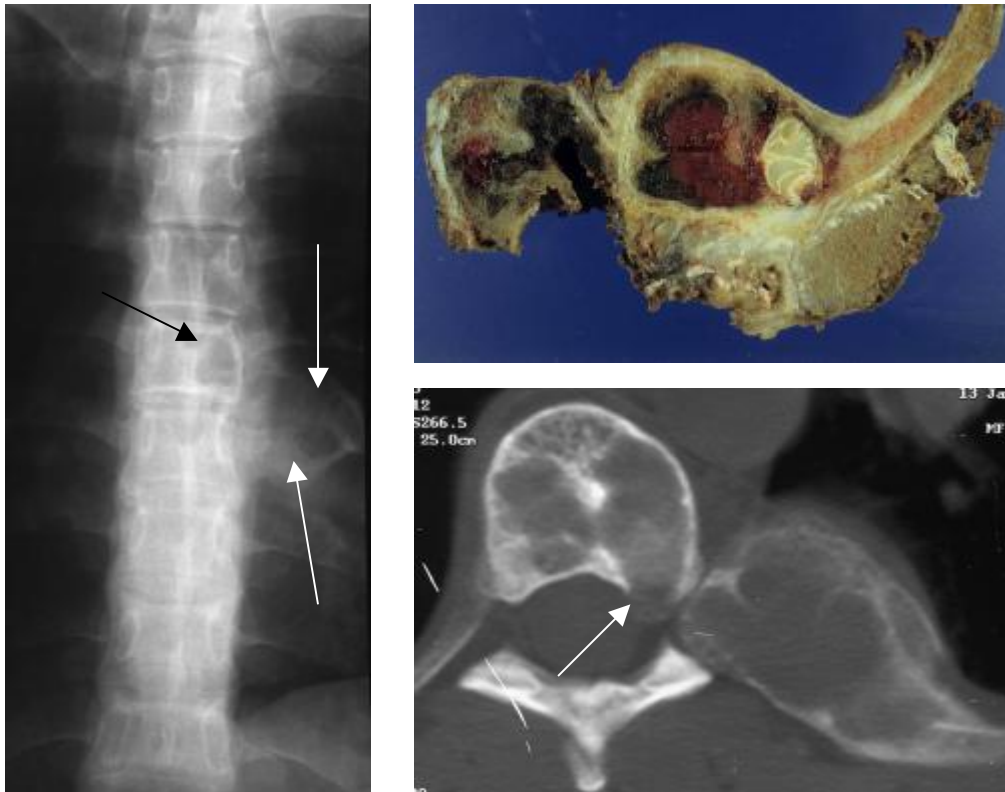


Abb. 3-72: kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 99/2295, links: Röntgenbild, oben: Makrophotographie, unten: CT-Aufnahme)

Auf dem Röntgenbild erkennt man eine blasige Expansion der Rippe mit zentralen Osteolyseherden (weiße Pfeile im **linken Bild**). Der darüberliegende Wirbelkörper ist ebenfalls betroffen (schwarzer Pfeil **im linken Bild**).

Auf der Makrophotographie sieht man eine glatt begrenzte Auftreibung der Rippe mit einem blutigen zentralen Inhalt. Zusätzlich erkennt man durch die Läsion eine Destruktion des Knochengewebes im Wirbelkörper (**oben**).

Auf den CT-Bildern erkennt man im Bereich des linken Costotransversalgelenkes 2 cm unterhalb der Bifurcation eine kolbige Auftreibung der Rippe auf etwa 4 cm mit zentraler Osteolyse. Auch der benachbarte Wirbelkörper zeigt herdförmige Osteolysen. Der Tumor verlegt partiell das linke Neuroforamen (Pfeil im **unteren Bild**).

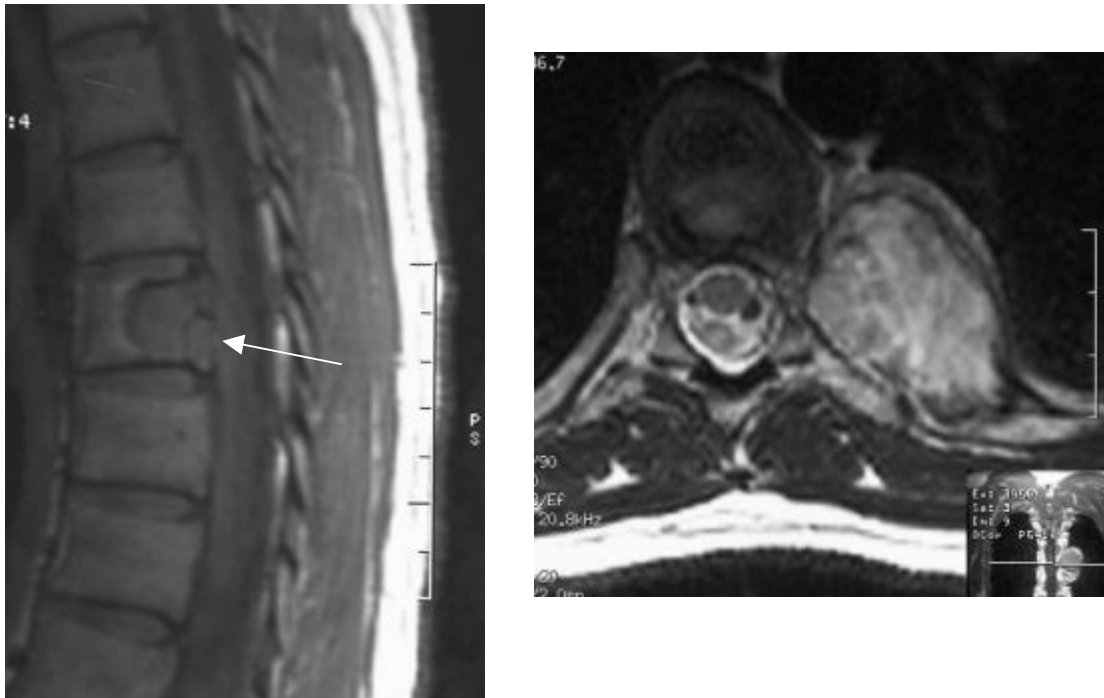


Abb. 3-73: kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 99/2295, MRT-Aufnahmen (T1))

Auf den MRT-Bildern sieht man deutlich die Infiltration des Wirbelkörpers (**links**). Der Pfeil zeigt die partielle Verlegung des Neuroforamens.

Im klinischen Verlauf war der Lokalbefund rasch progredient, die Patientin beklagte ein sensomotorisches Defizit bei dumpfen bewegungsabhängigen lokalen thorakalen Rückenschmerzen.

3.5.6 Becken und Os sacrum

Von den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters sind insgesamt 12 Fälle am Becken oder Beckenbereich lokalisiert. Dies entspricht 7%. Davon sind fast die Hälfte (42%) am Os ilium gelegen. Am Os pubis ist lediglich ein Fall (8%) lokalisiert, am Os ischii hingegen findet sich keine Tumormanifestation. Die Symphyse ist ebenfalls ausgespart. Die restlichen 6 Fälle (50%) befinden sich im Bereich des Os sacrum. In 10 von 12 Fällen lag Bildmaterial vor (83%). Diese teilten sich in Röntgenbilder (55%), CT- (34%) und MRT-Aufnahmen (43%), eine Kontaktradiographie und eine Angiographie-Darstellung auf.

In 78% ist anhand des Bildmaterials (Röntgen, CT und Kontaktradiographie) ein seifenblasenähnliches Destruktionsmuster zu erkennen mit osteolytischer, teils zystischer Komponente. In zwei Fällen (22%) manifestiert sich das Hämangiom als überwiegend sklerosierende Läsion. In einem Fall zeigt sich ein überschießende Knochenneubildung mit einem extrem ausgedehnten exophytischen Anteil. Ein anderer Fall weist im Bereich des linken Pfannendaches eine besondere Lokalisation auf.

Tab. 3-7: Verteilung am Becken und Os sacrum

Verteilung Becken/Os sacrum	
Os ischii	0%
Os pubis	16%
Os ilium	42%
Os sacrum	42%

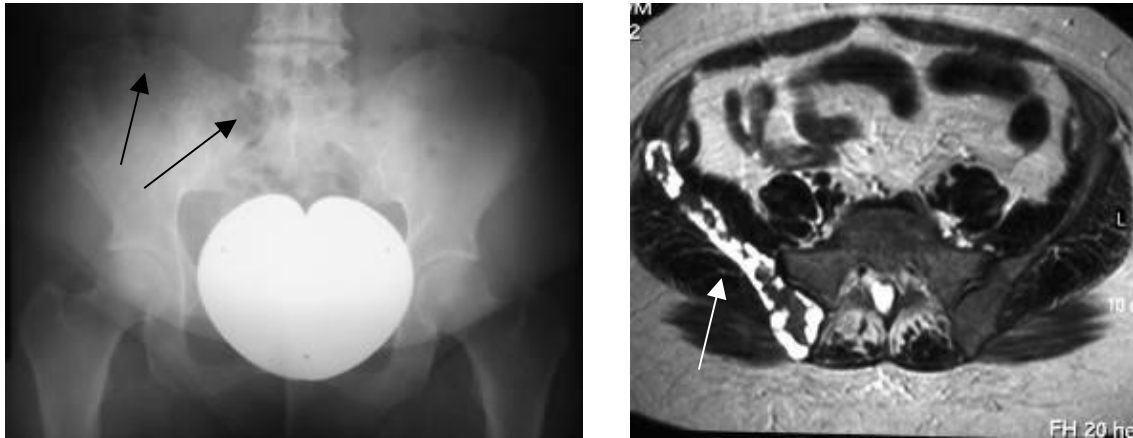


Abb. 3-74: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2001/2875, links: Röntgenbild, rechts: MRT-Aufnahme (T1 m. KM))

Auf den Aufnahmen zeigt sich ein seifenblasenähnliches Destruktionsmuster mit osteolytischer Komponente (Pfeile im **linken Bild**).

Diese osteolytische Komponente ist in der MRT-Aufnahme als deutliche Signalinhomogenität zu erkennen (**rechts**).



Abb. 3-75: kavernoöses Hämangiom (M.Nr.: 91/4074)

Auf dieser Aufnahme tritt die oben beschriebene Morphologie noch deutlicher in den Vordergrund (Pfeil).

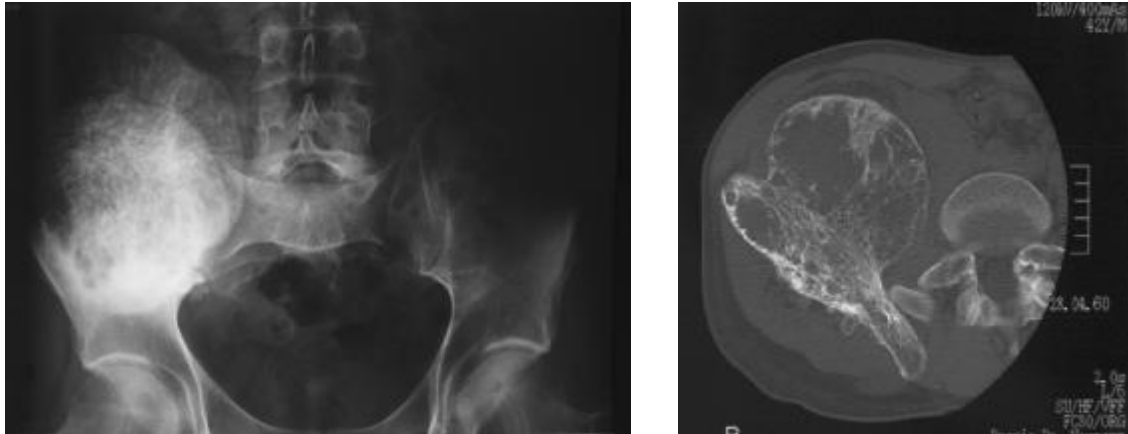


Abb. 3-76: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2003/1075, links: Röntgenbild, rechts: CT-Aufnahme)

Im Gegensatz zu den vorigen Abbildungen zeichnet sich diese Läsion durch einen ausgedehnten exophytischen Anteil aus. Das Röntgenbild zeigt eine sehr ausgedehnte blasige Umstrukturierung des Os iliums durch einen offenbar langsam expansiven Prozess, der vom Markraum ausgeht (**links**).

In dem transversalen CT-Schnitt wird erkennbar, dass der Tumor offenbar keinen wirklichen extraossären Anteil besitzt, sondern durch allmähliche Expansion die originäre Kortikalis allmählich umstrukturiert und aufgetrieben hat. Die Läsion geht kontinuierlich vom Markraum des Os iliums in den ausgedehnten vorgewölbten exophytischen Anteil über, wird dort jedoch von einer zarten Knochenschale begrenzt. Im Inneren induziert die Läsion eine feintrabekuläre Knochenneubildung (**rechts**).

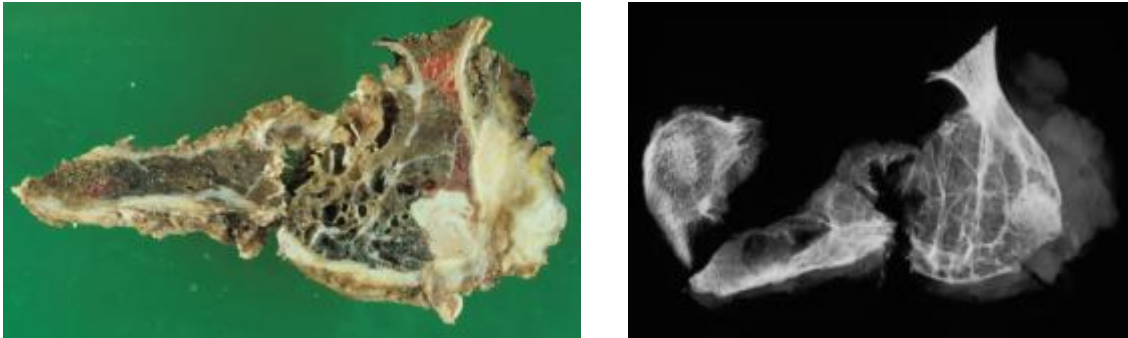


Abb. 3-77: kavernös-kapilläres Hämangiom (M.-Nr.: 99/1713,
links: Makrophotographie, rechts: Kontaktradiographie)

Auf dem makroskopischen Bild sieht man ein ventrales Becken-Teilresektionspräparat mit Symphyse und Auftreibung des Os pubis. Auf der Sägeschnittfläche sieht man einen maximal 5 cm breiten und 9 cm langen, polycystischen Tumor mit zahlreichen Septen und blutgefüllten Hohlräumen (**links**).

Auf der Kontaktradiographie erkennt man die Ausdehnung und die Destruktion der Läsion mit blasiger Komponente (**rechts**).



Abb. 3-78 (oben): epitheloides Hämangiom (M.-Nr.: 2001/1913)

Abb. 3-79: kavernoöses Hämangiom (M.-Nr.: 2000/3525,
rechts: MRT-Aufnahme (T1), unten: Angiographie)

Der transversale CT-Schnitt des Os sacrum zeigt eine osteolytische Läsion mit zystischer Komponente, die durch Septenbildung voneinander getrennt sind (**oben**). Ein anderes Hämangiom in diesem Bereich stellt sich in der T1-gewichteten MRT-Aufnahme hypointens dar (**rechts**). Nach Zugabe von Kontrastmittel zeigt sich eine deutliche Anschoppung im Tumorbereich (**unten**).

4 DISKUSSION

Die Gefäßläsionen im Skelettsystem bieten ein breites Spektrum pathologischer Entitäten, die von benignen Neoplasien (z.B. Hämangiom) über intermediär malignen (z.B. Hämangioendotheliom) mit der Fähigkeit zur Metastasierung bis hin zu hochmalignen Tumoren mit ausgiebiger Metastasierung und geringer Überlebensrate (z.B. Angiosarkom) reichen. Ähnlichkeiten sowohl im radiologischen, als auch im histologischen Erscheinungsbild (z.B. Gefäßkomponente, reaktive Knochenveränderungen) machen eine Differenzierung zum Teil kompliziert. Insbesondere die Abgrenzung zu den malignen vasogenen Tumoren ist teilweise schwierig, so dass die histomorphologische Beurteilung dieser Tumore zur Diagnosestellung allein oft nicht ausreicht und erst unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs eine Zuordnung erfolgen kann.

In der vorliegenden Dissertation sind 170 Hämangiome des Hamburger Knochtumorregisters untersucht worden. Es handelt sich dabei um Fälle, die im Zeitraum von 1977 bis 2004, also in 27 Jahren, untersucht wurden. Bei den primären Knochtumoren des Hamburger Knochtumorregisters macht dies eine Häufigkeit von 1,2% aus.

In der Literatur belaufen sich die Angaben über die Häufigkeit von Hämangiomen auf ca. 1% der primären Knochtumoren und ca. 5% der benignen Knochtumoren [64,83].

Tab. 4-1: Häufigkeit des Hämangioms im Hamburger Knochentumorregister und in der Literatur in Prozent [64,87,109]

	KnTr HH	Dahlin	Mulder et al.	Schajowicz
prim. KT	1,2	1,3	0,8	0,85
benigne KT	3,2	4,6	2	1,89

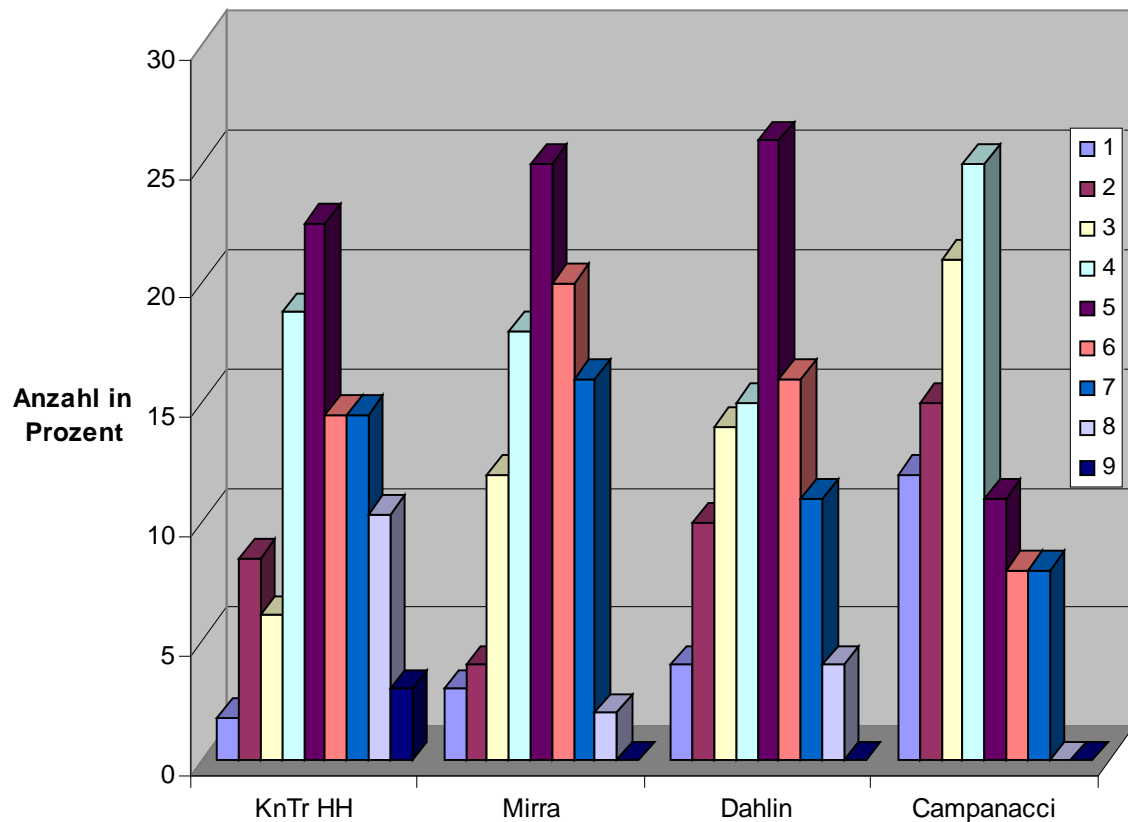
Der jüngste Patient mit einem Hämangiom in unserem Kollektiv war 1 Jahr alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Die Mehrzahl der Fälle trat in der fünften (22%) und in der vierten (18%) Lebensdekade auf. Es waren von der ersten bis zur neunten Lebensdekade Fälle vertreten, die mit Ausnahme der zweiten Lebensdekade einen kontinuierlichen Anstieg bis zur fünften Lebensdekade zeigten mit anschließendem kontinuierlichen Abfall bis zur neunten Lebensdekade (s. **Tabelle 3-1**).

Mirra beschreibt keine spezifische Altersprävalenz. In seinem Kollektiv von 174 Fällen befinden sich 75% der Patienten zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr, wobei die fünfte Lebensdekade mit 25% überdurchschnittlich vertreten ist. Die Alterspyramide zeigt eine ähnliche Verteilung wie die des Hamburger Kollektivs [81].

Auch Dorfman et al. sehen eine weite Streuung der Altersverteilung zwischen der ersten und der achten Lebensdekade, mit ca. 70% der gestellten Diagnosen zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr [25].

Dahlins Kollektiv von 108 Hämangiomen zeigt ähnliche Beobachtungen wie die oben beschriebenen. Der Großteil der diagnostizierten Hämangiome liegt zwischen 30 und 60 Jahren, mit einem überdurchschnittlichen Anteil in der fünften Lebensdekade [64].

Lediglich beim Kollektiv von Campanacci et al. zeigt sich eine andere Verteilung mit einem Haupterkrankungsgipfel in der vierten Lebensdekade [14].



Grafik 4-1: Vergleich der Altersverteilung der einzelnen Kollektive in Lebensdekaden

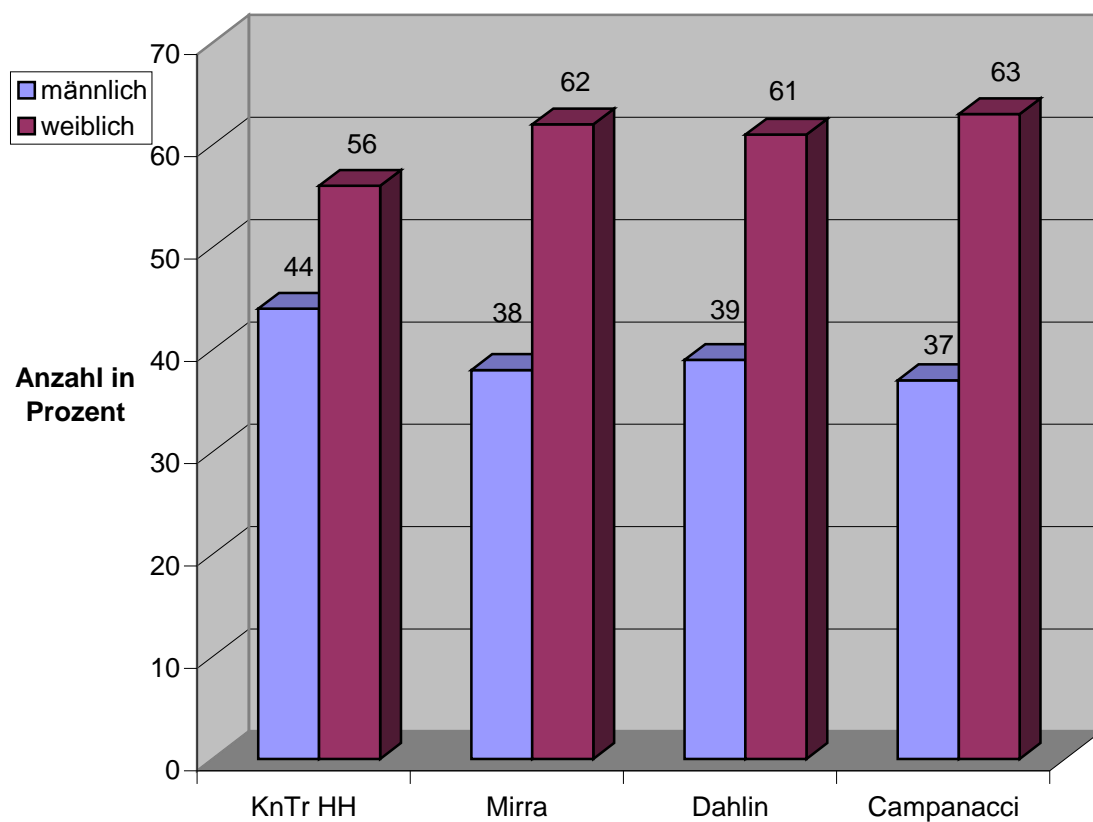
Bei den untersuchten Fällen des Hamburger Knochentumorregisters lag eine Dominanz des weiblichen Geschlechts vor. In 56% der Fälle waren Frauen betroffen.

In der Literatur gibt es verschiedene Angaben über die Geschlechtsverteilung. Dorfman et al. beschreiben keine klare Geschlechtsprädisposition, beobachten aber in manchen Kollektiven eine Verteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts [25]. Die meisten Autoren hingegen beschreiben eine klare Dominanz des weiblichen Geschlechts, was auch unseren Beobachtungen entspricht.

In Mirras Kollektiv zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster mit Dominanz des weiblichen Geschlechts (62%) gegenüber dem männlichen (38%) [81].

Ein gleiches Ergebnis beschreibt auch Campanacci (Frauen: 63%;Männer: 37%) [14].

In Dahlins Kollektiv von 108 Hämangiomen ergibt sich eine Verteilung zugunsten der Frauen (61%) gegenüber den Männern (39%) [64].



Grafik 4-2: Vergleich der Geschlechtsverteilung der einzelnen Kollektive

Bei den 170 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters waren 56 am Schädel und 42 an der Wirbelsäule gelegen. Dies entspricht einem Prozentanteil von 58%. Am Schädel entfielen die meisten Fälle auf die Kalotte (73%), 9% auf die Maxilla und 4% auf die Mandibula. An der Wirbelsäule waren die Brust- (41%) und die Lendenwirbelsäule (45%) am häufigsten betroffen. Lediglich 7% manifestierten sich an der Halswirbelsäule.

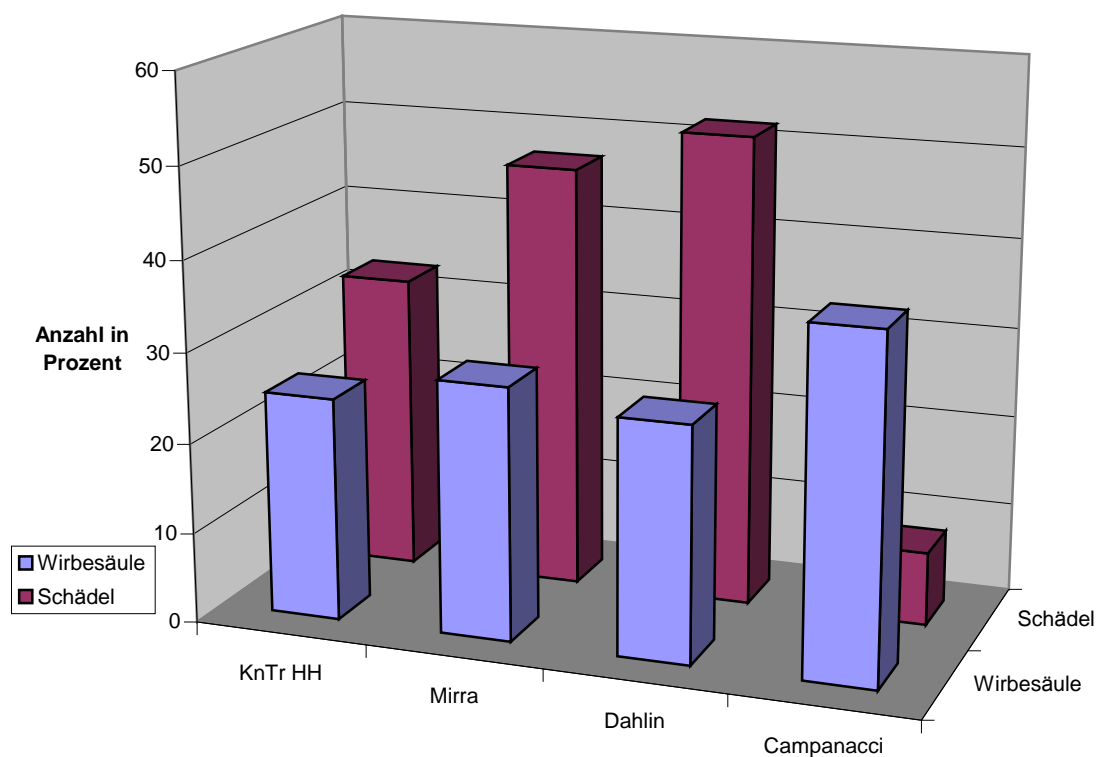
In der Literatur werden entsprechend unseren Ergebnissen der Schädel und die Wirbelsäule als häufigste Prädilektionsstellen genannt [26].

Hämangiome der Kalotte erfassen meist Stirn- und Scheitelregion [81], im Kiefer-, Gesichtsbereich sind die Mandibula, das Jochbein, die Maxilla und die Nasenbeine führend [49].

In Mirras Kollektiv finden sich 47% aller Fälle am Schädel. Davon betreffen 34% die Kalotte, 7% die Mandibula und 6% die Maxilla. Die Wirbelsäule ist mit 28% der zweithäufigste Lokalisationsort der Hämangiome, wobei primär die Brustwirbelsäule (18%) vor der Lendenwirbelsäule (7%) und der Halswirbelsäule (3%) betroffen ist [81].

In Dahlins Kollektiv mit 108 Hämangiomen zeigte sich ebenfalls die als typisch beschriebene Verteilung der Hämangiome. 56 der Fälle (52%) waren am Schädel gelegen, davon betrafen 43 Fälle die Kalotte (40%), 8 Fälle (7%) den Oberkiefer und 5 Fälle den Unterkiefer (5%). Auch bei diesem Kollektiv war die Wirbelsäule mit 28 Fällen (26%) zweithäufigste Prädilektionsstelle. Diese verteilten sich mit 18 Fällen (17%) auf die Brustwirbelsäule, 6 Fällen (6%) auf die Halswirbelsäule und 4 Fällen (4%) auf die Lendenwirbelsäule [64].

Bei Campanacci hingegen ist die Wirbelsäule mit 38% (14 Fälle) erster Prädilektionsort, wobei 11 Fälle (30%) auf die Brustwirbelsäule und 3 Fälle (8%) auf die Lendenwirbelsäule entfallen. Die Halswirbelsäule ist nicht betroffen. Am Schädel finden sich 3 Fälle (8%) an der Kalotte [14].



	KnTr HH	Mirra	Dahlin	Campanacci
Wirbesäule	24,7	28	26	37,8
Schädel	32,9	47	51,9	8,1

Grafik 4-3: Lokalisationsverteilung der Hauptprädispositionsstellen des Hämangioms im Hamburger Knochentumorregister im Vergleich mit der Literatur

Tab. 4-2: Verteilung der Fallzahl Hämangiome an den Hauptprädisloktionsstellen im Vergleich

		KnTr HH	Mirra	Dahlin	Campanacci
Schädel		56	47	51,9	8,1
	Kalotte	41	34	39,8	8,1
	Mandibula	2	7	7,4	0
	Maxilla	5	6	4,6	0
Wirbelsäule		42	28	26	37,8
	HWS	3	3	3,7	0
	BWS	17	18	16,6	29,7
	LWS	19	7	3,7	8,1

Im Hamburger Kollektiv war am Schädel in 8 Fällen und an der Wirbelsäule in 3 Fällen eine genaue Lokalisationsbestimmung nicht mehr möglich.

Aus der Tabelle lässt sich entnehmen, dass die in der Literatur beschriebenen Kollektive im Wesentlichen mit dem unseren übereinstimmen [64,81]. Man erkennt eine relativ homogene Verteilung in den einzelnen Lokalisationen. Lediglich das Kollektiv von Campanacci zeigt eine „umgedrehte“ Verteilung hinsichtlich der Prädisloktion Schädel und Wirbelsäule [14].

In den anderen Skelettabschnitten ist das Hämangiom eher selten vertreten.

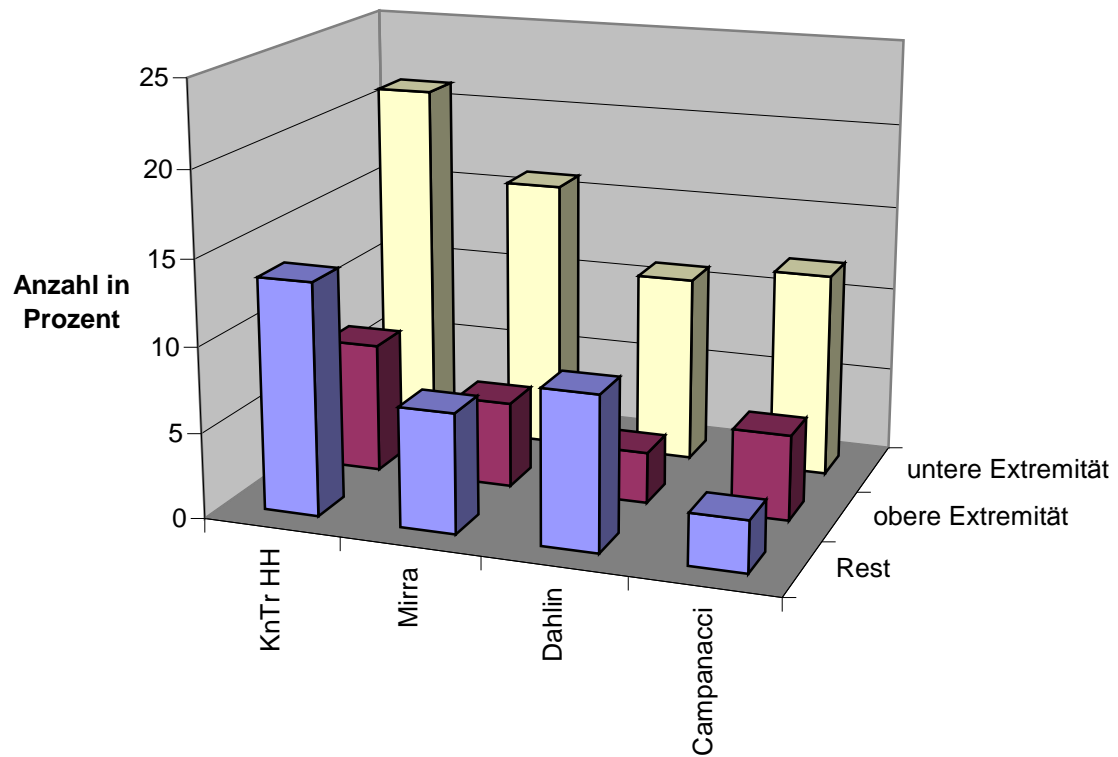
In unserem Kollektiv waren an der oberen Extremität 13 Fälle und an der unteren Extremität 36 Fälle vertreten. Dies entspricht 28%.

Die Literatur beschreibt eine häufigere Inzidenz für die untere Extremität gegenüber der oberen [49]. An den langen Röhrenknochen des Körpers sind die Hämangiome erfahrungsgemäß überwiegend meta-diaphysär gelegen [22,35]. Das Becken sowie andere Knochen des Körpers (z.B. Becken, Rippen, Klavikula, Skapula etc.) sind hingegen Raritäten [10,25,26,35,41,42,59,62,64,69,81,83,91,99,109,112,126,135].

In Mirras Kollektiv sind 16% der 174 Hämangiome an der unteren Extremität und 5% an der oberen gelegen. Der größte Teil ist diaphysär und metaphysär lokalisiert. Es folgen das Becken und die Rippen mit jeweils 2%, die Skapula, die Klavikula und das Os sacrum mit jeweils unter einem Prozent [81].

Bei den 108 Hämangiomen in Dahlins Kollektiv zeigt sich ebenfalls eine Dominanz der unteren Extremität. Hier sind 11% aller Hämangiome gelegen. Die obere Extremität ist mit 3% genauso selten betroffen wie das Becken und die Rippen. An der Scapula finden sich 2% und an der Clavicula 1% der Fälle [64].

Bei Campanacci überwiegt auch die untere Extremität mit einem Anteil von 12%. Die obere Extremität ist mit 5% beteiligt. 2% finden sich am Os sacrum und 1% an den Rippen [14].



	KnTr HH	Mirra	Dahlin	Campanacci
Rest	13,6	7	9	3
obere Extremität	7,6	5	3	5
untere Extremität	21,2	16	11	12

Grafik 4-4: Vergleich der Hämangiomverteilung am übrigen Skelett Kollektiv Hamburg und Literatur

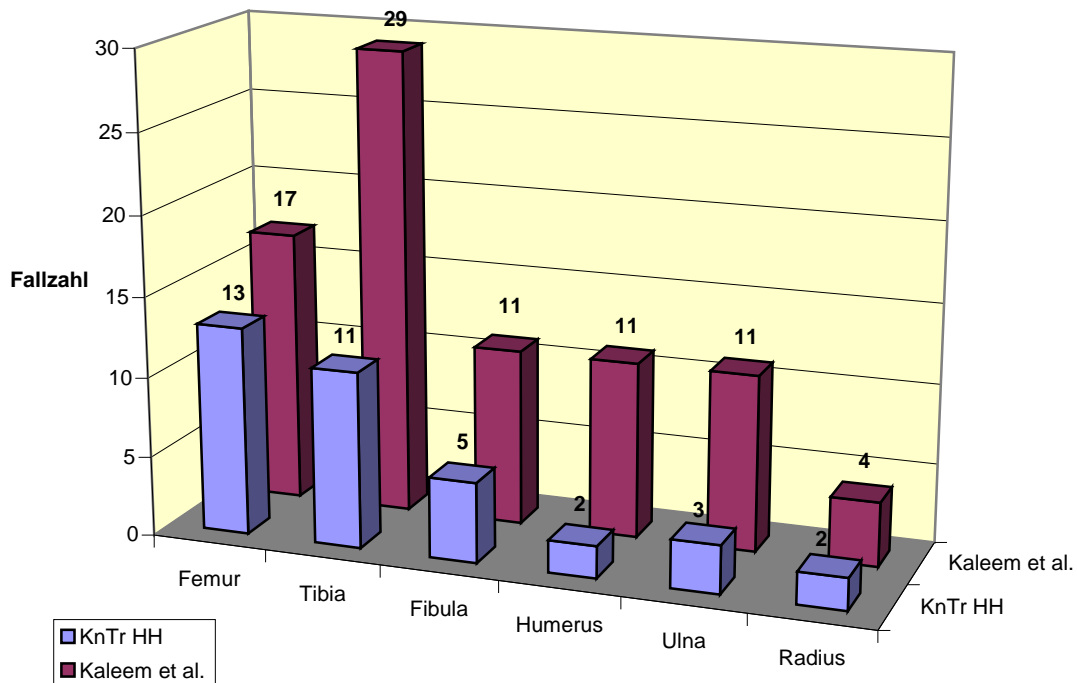
Kaleem et al. trugen in ihrem Rückblick der englischen Literatur 109 Fälle von Hämangiomen zusammen, die ausschließlich die Extremitäten betrafen. Nicht alle Fälle waren mit kompletten Datensatz überliefert. Doch zeigt sich auch hier eine Dominanz der unteren Extremität mit 73% gegenüber der oberen Extremität mit 27%. Am meisten betroffen war die Tibia mit 29 Fällen, gefolgt vom Femur (17 Fälle) und Humerus, Ulna und Fibula (jeweils 11 Fälle), Radius (4 Fälle) [59].

Im Hamburger Kollektiv entfallen von den 49 ausschließlich an den Extremitätenknochen (inkl. Schultergürtel) gelegenen Fälle 26% auf die obere und 74% auf die untere Extremität.

Hier entfielen die meisten Fälle auf den Femur (13 Fälle) und Tibia (11 Fälle). Die Fibula war mit 5 Fällen am dritthäufigsten betroffen, gefolgt von der Ulna (3 Fälle) und dem Humerus und Radius mit je 2 Fällen. Der Rest verteilt sich auf den Schultergürtel, das Hand- und Fußskelett.

Kaleem et al. konnten in 69 Fällen auch die genaue Lokalisation ermitteln. Hier waren die Diaphyse mit 33 Fällen (48%) und die Metadiaphyse in 21 Fällen (30%) führend [59].

In unserem Kollektiv wurde eine meta-epiphysäre Lage in ca. 60% der Fälle gefunden. Der Rest der Fälle befand sich in einer teils meta-diaphysären oder reinen diaphysären Lage.



Grafik 4-5: Vergleich der Hauptprädektion an den Extremitätenknochen zwischen dem Hamburger Knochtumorregister und dem Kollektiv Kaleem et al.

Die in der Literatur als am häufigsten vorkommend beschriebene Entität des Hämangioms ist die vom kavernösen Typ [26,34,42,64]. Dabei wird der Schädelknochen als Hauptprädektionsstelle angegeben [26,34,42], prinzipiell können aber alle Skelettabschnitte befallen werden. Hämangiome vom kapillären Typ zählen neben den kavernösen zu den meist diagnostizierten Hämangiomen [26,64]. Kapilläre Hämangiome manifestieren sich vorzugsweise an den Röhrenknochen, eine Kombination aus beiden, also ein gemischt kavernös-kapilläres Hämangiom, wird überwiegend in den Wirbeln beobachtet [42,109].

In unserem Patientenkollektiv von 170 Fällen von Hämangiomen lagen in 58 Fällen Angaben über die klinische Symptomatik der Patienten mit einem Hämangiom vor. Auch hier wird zwischen den verschiedenen Aufstellungsorten unterschieden.

In 19 Fällen lagen Informationen über klinische Beschwerden im Schädelbereich vor. In 26% handelte es sich um einen Zufallsbefund, der ohne klinische Symptomatik im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckt wurde. Die häufigste Angabe mit klinischen Beschwerden waren Schmerzen (26%) und Schwellung (16%). In 11% traten Schwellung und Schmerzen zusammen auf. In 16% der Fälle machte sich das Hämangiom durch neurologische Defizite bemerkbar. Hier traten sowohl Störung der Feinmotorik als auch komplex-fokale Krampfanfälle auf. Ein Hämangiom im Bereich des Nasenseptums fiel durch eine behinderte Nasenatmung auf.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Angaben in der Literatur. Auch hier werden Hämangiome häufig als Zufallsbefund angegeben [25,26,42,63,64,81,83,101,109,132,133]. Als klinisches Beschwerdebild werden ebenfalls Schwellung und Schmerzen genannt [64,81,83,109]. Allerdings wurden in der Literatur die Störung der Feinmotorik und das Auftreten von komplex-fokalen Krampfanfällen nicht erwähnt.

In 18 Fällen wurden Angaben über klinische Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule gemacht. Hier wurden neurologische Defizite (33%), Schmerzen (28%) und eine Kombination aus beiden (11%) am häufigsten genannt. In ebenfalls 11% trat eine Fraktur auf und in 17% handelte es sich um einen Zufallsbefund. Das neurologische Defizit äußerte sich vor allem als inkompletter oder progressiver Querschnitt.

Gerade bei den Hämangiomen der Wirbelsäule werden in der Literatur immer wieder neurologische Auffälligkeiten beschrieben [5,14,25,26,42,43,63,81,83,109,132].

Bei den restlichen 21 Fällen, die sich an den übrigen Skelettabschnitten manifestierten, waren auch hier vor allen Schmerzen (57%) z.T. in Verbindung mit Schwellung (10%) führend. In 4 Fällen wurde das Hämangiom durch Frakturen auffällig (Lendenwirbel,

Rippe, Femur und Tibia). In 24% wurde auch hier das Hämangiom durch zufällige Untersuchungen entdeckt.

Auch diese Beobachtungen decken sich mit den Angaben in der Literatur [1,25,26,42,59,64,81,83,109].

Dorfman et al. geben in ihrem Kollektiv eine Dominanz des kavernösen Typs im Schädelbereich und die des kapillären Hämangioms in den Wirbeln an [26].

Zu einem gleichen Ergebnissen kommen auch Freyschmidt et al. [42].

Schajowicz sieht ebenfalls eine Dominanz des kavernösen Typs an der Schädelregion und die des kapillären an den langen Röhrenknochen. Die gemischten kavernös-kapillären Hämangiome sitzen nach seiner Erfahrung vorwiegend in den Wirbelknochen [109].

Hierbei fällt auf, dass die Hämangiome mit epitheloidzelligem Charakter gar nicht erwähnt werden. Auf diese Problematik wird später noch eingegangen.

Im Hamburger Knochentumorregister ist bei den Hämangiomen die am meisten vorkommende Entität die des kavernösen Typs mit 105 Fällen (62%). Es folgen die gemischt kapillär-kavernösen Hämangiome mit 36 Fällen (21%), die epitheloiden mit 12 (7%) und die kapillären Hämangiome mit 11 Fällen (7%). Ein arteriovenöses, eine gemischt kapillär-epitheloides und ein Spindelzell-Hämangiom waren lediglich Einzelfälle. In zwei Fällen handelte es sich um eine radiologische Beurteilung. Bei den 56 Hämangiomen am Schädel waren 42 kavernöse und 12 gemischt kapillär-kavernöse Hämangiome. Von den letzten beiden war eines kapillär und eines nicht klassifizierbar.

Auch an der Wirbelsäule mit 42 Fällen dominierte der kavernöse Typ mit 24 Fällen gegenüber dem gemischt kapillär-kavernösen Typ mit 12 Fällen. Epitheloide Hämangiome traten in drei Fällen und kapilläre Hämangiome in einem Fall auf. In zwei Fällen konnte keine genaue Differenzierung vorgenommen werden.

Im Extremitätenbereich sind insgesamt 49 Hämangiome gelegen, davon sind 21 kavernösen Typs, 9 gemischten, 8 epitheloiden und 7 kapillären Typs. Weiterhin traten ein gemischt kapillär-epitheloides, ein arteriovenöses und ein Spindelzell-Hämangiom auf. In einem Fall konnte keine Klassifizierung vorgenommen werden.

Auch wenn der kavernöse Typ in allen Lokalisationen vorherrschend zu sein scheint, ist dies wahrscheinlich durch seine generelle Dominanz zu erklären. Doch findet sich mit Ausnahme des Schädels eine relative Zunahme der anderen Entitäten am Gesamtskelett. So steigen doch z.B. der Anteil der gemischten kapillär-kavernösen Hämangiome an der Wirbelsäule und der Anteil der epitheloiden oder auch kapillären Hämangiome im Extremitätenbereich deutlich an.

Ein Rückblick in der englischen Literatur und eine Studie der Mayo Clinic zeigen bei den epitheloiden Hämangiomen eine Präferenz der unteren Extremität [132].

Diese gemachten Beobachtungen decken sich annähernd mit unseren Ergebnissen [26,42,109], gerade im Hinblick auf die epitheloiden Hämangiome [132], die auch hier trotz Vorkommen u.a. in der Wirbelsäule eine Dominanz für die Extremitäten zeigen.

In unserer Studie wurden die Hämangiome hinsichtlich ihrer Lokalisation radiologisch unterschieden. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung mit der in der Literatur beschriebenen Charakteristika [25,26,30,42,64,81,83,108,109].

Mikroskopisch erfolgte die Einteilung in die verschiedenen Entitäten. Auch hier entsprechen die histomorphologischen Ergebnisse weitgehend den Angaben in der Literatur, wie sie in ähnlich großen Kollektiven beschrieben wurden [25,26,30,42,64,81,83,108,109].

Bei zwei Fällen beobachteten wir eine sogenannte papilläre endotheliale Hyperplasie. Große, weiltumige kavernöse Hämangiome neigen sekundär zu Thrombosierungen und Kalzifikationen, die die Gefäßzeichnung derart verändern können, dass das ursprünglich

benigne Hämangiom als bösartige Neubildung falsch interpretiert werden kann [25]. Diese papilläre endotheliale Hyperplasie wurde 1923 erstmals von Masson beschrieben [79].

Es kann überall an jedem Blutgefäß des Körpers auftreten, Hämangiome der Weichteile miteinbeziehen oder sekundär bei einem präexistenten Hämangiom entstehen. Meistens betrifft es die Schädelregion oder oberflächliches Weichteilgewebe, seltener die vaskulären Läsionen des Knochens. Die papilläre endotheliale Hyperplasie kann so prominent sein, dass das ursprüngliche Hämangiom maskiert wird.

Papilläre Proliferationen von plumpen Endothelzellen mit zentralen Fibrinabscheidungen und hyaliner Matrix werden in der Regel gesehen. Eine Betrachtung mit geringer Auflösung ist sehr wichtig, weil gerade so die papillären Strukturen in den präexistenten Gefäßen beobachtet werden können mit der Tendenz zur Progression ins Gefäßlumen. Bei größerer Auflösung scheinen die papillären Zellproliferate im Gefäßlumen zu „schwimmen“. Die Zwischenräume können untereinander ein Netzwerk bilden ähnlich anastomosierender Gefäße, so dass zusammen mit den plumpen Endothelzellen ein Angiosarkom vorgetäuscht werden kann. Fibrin und kalzifizierende Nuklei können ebenso anwesend sein wie sich organisierende Thromben assoziiert mit inflammatorischem Infiltrat [22].

In 9 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters findet sich eine histologisch nachweisbare Mineralisationsstörung. Aufgrund dieser Tatsache ergibt sich zumindest der Verdacht auf eine sekundäre (tumorinduzierte, sogenannte onkogene) Osteomalazie. Leider konnten in diesen Fällen keine Laborwerte ermittelt werden.

In der Literatur wird beschrieben, dass Skelett- oder Weichteiltumoren, wie z.B. das Hämangiom, durchaus in der Lage sind, Osteomalazien mit Hypophosphatämie zu verursachen. Allerdings herrscht hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese Unklarheit [80]. Es wird angenommen, dass die Geschwulst eine hormonähnliche Substanz bildet, die entweder auf den Knochen, auf den Darm oder auf die Phosphatrückresorption in

den Nierentubuli wirkt. Begründet wird dies durch eine Erhöhung der renalen Phosphateclearance und dementsprechender Hypophosphatämie. Folge ist die oben beschriebene Osteomalazie. Eine andere Überlegung wäre, dass der Tumor in der Lage ist, eine Substanz zu bilden, die als Vitamin-D-Antagonist wirkt.

Diese tumorinduzierten Osteomalazien, die mit einer Hypophosphatämie einhergehen, sind sicherlich Raritäten. Sollte sich aber hinsichtlich ihrer Ursache keine konkrete Erklärung finden, wird zu einer gezielten Suche nach eben solchen Tumoren geraten [35].

Ein weiteres Phänomen hinsichtlich des Hämangioms ist sein Auftreten in oder kurz nach der Schwangerschaft. Leider konnten im Hamburger Knochentumorregister dazu keine Daten oder Hinweise ermittelt werden. Mehrere Fälle sind in der Literatur erwähnt [58,104].

Freyschmidt et al. sind der Meinung, dass immunhistologische Untersuchungen bei Hämangiomen, im Gegensatz zu Hämangioendotheliomen und Hämangiosarkomen, keine Rolle spielen, da die vaskuläre Natur dieser Tumoren auch in der Nadelbiopsie gut zu erkennen sind [42].

Sowohl ein Blick in die Literatur als auch unsere Untersuchungen zeigen, dass die Immunhistochemie gerade im Hinblick auf die Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ein entscheidender Faktor sein und zur Entscheidungsfindung beitragen kann [22,37,89,95].

Bei 12 Fällen des Hamburger Knochentumorregisters wurde die Diagnose eines epitheloiden Hämangioms, in einem Fall die eines gemischt kapillär-epitheloiden und in einem Fall die eines Spindelzell-Hämangioms gestellt. In diesen Fällen wurde in 80% eine ergänzende Immunhistochemie durchgeführt. Diese zeigte in erwartungsgemäß 100% der Fälle eine positive Reaktion gegen die Endothelmarker CD31 und CD34. Zusätzlich zeigt sich eine gegen smooth-muscle-Actin positive Reaktion von

perizytären Zellen in der Gefäßperipherie. Mit dem Proliferationsmarker Ki-67 (MIB) reagierten nur ganz vereinzelt Endothelzellkerne positiv (5% bis max. 10%).

Das Ki-67 ist ein proliferationsassoziiertes Kernprotein, das in den aktiven Phasen des Zellzyklus (G1, S, G2 und M-Phase) und nicht in der G0-Phase exprimiert wird [46,47].

Mit dem gegen dieses Protein gerichteten mononuklearen Antikörper MIB-1 ist eine Quantifizierung proliferierender Zellen möglich. Werden diese positiv reagierenden Zellen in Relation zur Gesamtzellzahl gesetzt, erhält man die Wachstumsfraktion einer Tumorzellpopulation [113].

Gegen ein sogenanntes epitheloides Hämangioendotheliom im engeren Sinne sprach u.a. der Differenzierungsgrad des Tumors mit Gliederung in Endothel und Perizyten, der mit der Immunhistochemie eindeutig nachgewiesen werden konnte. Auch aufgrund der niedrigen Proliferationsaktivität ergab sich kein Anhalt für eine maligne Läsion, zeigte sich an zahlreichen Untersuchungen an unterschiedlichen Tumorentitäten eine Korrelation zwischen der Wachstumsfraktion und dem histologischen Grading [1,17,85].

Bezüglich der Einteilung und Unterscheidung von einzelnen Hämangiomentitäten herrscht nicht nur Diskussionsbedarf, sondern auch Uneinigkeit mit der Tumorbezeichnung des Hämangioms als solcher.

Die WHO-Definition spricht von einer „Läsion“ und nicht von einem Tumor. Eine Meinung ist, dass Hämangiome auf dem Boden einer lokalen venösen Stase entstehen [4,71].

Nach Dahlins Auffassung entsprechen zufällig entdeckte Hämangiome, die ja sowohl radiologisch als auch bei der Autopsie gefunden werden, eher Teleangiektasien und weniger echten Gefäßneubildungen [64]. Aufgrund des relativ großen Fettgehalts in Hämangiomen wird bei diesen asymptomatischen Hämangiomen eine Vakatektasie von Gefäßen bei isolierter „Wirbelkörperosteoporose“ diskutiert. Diese kann langfristig durch eine arterielle Durchblutungsstörung bedingt sein, die mit einem Mismatch im Knochenremodeling einhergeht.

Das würde allerdings heißen, dass diese Hämangiome sekundär reaktiv auf dem Boden lokaler Gewebeveränderungen entstehen würden und ihnen der Charakter einer wahren Neoplasie abgesprochen würde.

Auch Campanacci unterscheidet diese asymptomatischen Hämangiome von den symptomatischen, klinisch auffälligen Hämangiomen und bezeichnet sie als senile teleangiektatische vertebrale Foci [14].

Unterstützt wird diese Auffassung, dass man statistisch in ca. 1% aller Wirbelsäulenröntgenaufnahmen ein Hämangiom entdeckt [35,64]. Daher würde diese Tatsache und das zunehmende Auftreten mit ansteigendem Lebensalter gegen die Einordnung von Hämangiomen als echte Geschwulst sprechen, sondern eher für die oben angesprochene Fehlentwicklung von Gefäßen entweder auf idiopathischer Basis oder als Antwort auf einen primären pathologischen Knochenprozess [42].

Auch herrscht in der Literatur Uneinigkeit darüber, dass sich kapilläre Hämangiome aufgrund des Vorkommens von Mischtypen zu kavernösen Formen weiterentwickeln können [42].

Nomenklatur, histologische und klinische Definitionen dieser insgesamt doch sehr seltenen Gefäßtumoren sind bis heute uneinheitlich und verwirrend. Insbesondere die epitheloiden Tumoren werden aufgrund ihrer ungewöhnlichen Morphologie, der wenig verstandenen Histogenese und ihrer schwer vorauszusehenden Prognose in der Literatur kontrovers diskutiert und bereiten in der Klassifikation Schwierigkeiten.

Tumoren mit Endothelzellen vom epitheloiden Charakter sind schon seit langem bekannt. 1943 definierte Stout die Kriterien für maligne Gefäßtumore, die er als „Hämangioendotheliome“ bezeichnete [114]. Eingeführt wurde der Begriff jedoch von Mallory 1908. Er beschrieb damit rein deskriptiv Tumoren, die ihren Ursprung vom Endothel der Blutgefäße nahmen und diese imitierten [75]. Seit Stouts Publikation zeigten jedoch auch benigne Tumoren ein ähnliches histomorphologisches Bild. Es ist

daher anzunehmen, dass viele dieser benignen Tumoren fälschlicherweise der malignen Variante zugeschrieben wurden (s.unten).

1979 führten Rosai et al. den Begriff der „histiozytoiden Hämangiome“ als einen neuen Überbegriff zur Klassifikation bis dahin beschriebener verschiedener Angiome ein [102,103]. Sie waren der Auffassung, dass der histiozytoide Charakter der Tumorzellen keiner speziellen Entität zugeordnet werden könnte, sondern unterschiedliches Verhalten hinsichtlich der Prognose zeigte [102,103]. Weiss und Enzinger stimmten mit Rosai et al. Einschätzung überein, als sie 1982 den Begriff „epitheloides Hämangioendotheliom“ prägten. Sie beschrieben damit einen morphologisch und klinisch epitheloiden Tumor mit dem Potential zur malignen Entartung [127]. Der Begriff des Hämangioendothelioms wurde deshalb gewählt, da einzelne Tumoren ihres Kollektivs biologisch maligne waren, aber einen indolenteren Verlauf als die konventionellen Angiosarkome zeigten. Weiss und Enzinger nahmen an, dass manche Tumore bei Rosai et al. dem von ihnen beschriebenen epitheloidem Hämangioendotheliom entsprechen könnten [127]. Viele Pathologen entsprachen der Meinung von Weiss und Enzinger und epitheloide Hämangioendotheliome sind in vielen Geweben beschrieben worden. Interessanterweise wurden diese Tumoren vorher verschiedenen Entitäten zugeordnet. Ihre histomorphologischen Ähnlichkeiten sind vor der Publikation von Weiss und Enzinger nicht erkannt oder berücksichtigt worden [127]. 1986 veröffentlichten Weiss und Enzinger einen Artikel, in dem sie über ihre Erfahrungen mit epitheloiden Hämangioendotheliomen berichteten und die morphologischen Kriterien zur Unterscheidung zwischen benignen (epitheloides Hämangiom) und malignen (epitheloides Angiosarkom) epitheloiden Tumoren beschrieben [128]. Auch Rosai referierte über die Gefäßtumoren [104]. Im gleichen Jahr publizierten Tsuneyoshi et al. eine Studie mit 29 epitheloiden Hämangioendotheliomen [124]. Dieser Bericht setzte eine Diskussion in Gang, die im American Journal of Surgical Pathology geführt wurde [27,105,130]. Rosai et al. vertraten die Meinung, dass histiozytoides Hämangiom und das epitheloide Hämangioendotheliom der gleichen Entität entsprächen [105]. Weiss und Enzinger und Dorfman et al. widersprachen mit

der Auffassung, dass diese Neoplasmen sich hinsichtlich Histologie und biologischem Verhalten unterscheiden würden [27,130].

Seitdem veröffentlichten beide Parteien ihre Überzeugungen in eigenen Fachbüchern [30,106]. Letzlich wurde das Konzept von Weiss und Enzinger in der WHO-Klassifikation formuliert und als neue Nomenklatur anerkannt [131].

Die Klassifikation der intraossären epitheloiden Gefäßtumoren bleibt ein Thema der Kontroverse. 1993 veröffentlichten O'Connell einen Artikel, in dem sie die früher gestellten Diagnosen in Frage stellten. Nach ihrer Meinung waren viele Tumoren, die als low-grade Hämangioendotheliome klassifiziert wurden, eher dem benignen epitheloiden Hämangiomen zuzuordnen [89]. Seit dieser Publikation wurde der Terminus Hämangioendotheliom in Bezug auf vaskuläre Tumoren des Knochens vermieden. Hier bestand hinsichtlich der Klassifikationskriterien weiterhin Klärungsbedarf. Dies wurde auch durch die unzulängliche Einstufung der Tumoren in den Fachbüchern bedingt [25,64,81,106,108,109]. Viele dieser Fachbücher erwähnten nicht einmal die Existenz von drei Subtypen der endothelialen Neoplasmen mit epitheloiden Charakter als eigene Entitäten im Knochen [25,64,81,106,108,109]. Daher ist es nicht überraschend, dass epitheloide Hämangiome weiterhin Konfusion hervorrufen und als epitheloide Hämangioendotheliome oder andere Arten von vaskulären Sarkomen fehlklassifiziert werden [2,7,11,16,28].

Ähnlich verhält es sich mit dem Spindelzell-Hämangioendotheliom. Es wurde 1986 erstmals als niedrig-malignes Angiosarkom beschrieben [129] Verantwortlich dafür war sein häufig multizentrisches Vorkommen, sowie das Auftreten wiederholter Lokalrezidive. Sogar die Entstehung von Metastasen ist beschrieben worden [129]. Allerdings wurde in einer retrospektiven Betrachtung klar, dass der einzige beschriebene metastasierende Fall sich in Wirklichkeit als ein strahleninduziertes Sarkom erwies [95]. Die Lokalrezidive sind wohl eher dem multizentrischen Auftreten und der Assoziation mit reaktiven und hamartomatösen Veränderungen zuzuschreiben.

Letztlich zeigen sich diese Erkenntnisse dafür verantwortlich, dass eine Umbenennung in Spindelzell-Hämangiom vorgeschlagen und übernommen wurde [80,95].

Auf die Unterscheidung zwischen epitheloidem Hämangiom und epitheloidem Hämangioendotheliom ist schon in der Einleitung bei den möglichen Differentialdiagnosen eingegangen worden (s. **1.3.7**). Hier wird das Thema anhand einer tabellarischen Gegenüberstellung nochmal aufgegriffen:

Tab. 4-3: epitheloides Hämangiom vs. epitheloides Hämangioendotheliom

Kriterien zur Unterscheidung zwischen epitheloidem Hämangiom und epitheloidem Hämangioendotheliom	
epitheloides Hämangiom	epitheloides Hämangioendotheliom
lobuläre Architektur	diffuses Wachstum
gut umschrieben	infiltrativ
wenig Atypien, geringe Größenvariationen	Kernpolymorphien, Größenvariationen
wenige große freie Vakuolen	zytoplasmatische Vakuolen, mit z.T. Erythrozyten, abortive Gefäßlumina
eosinophiles Zytoplasma	eosinophiles Zytoplasma mit fibrös-myxoider oder hyaliner-chondroider Matrix

Ein Blick in die Literatur zeigt, dass viele früher fälschlicherweise der malignen Variante zugeschriebenen Gefäßtumoren anhand von eindeutig festgelegten Kriterien retrospektiv reklassifiziert werden konnten. O’Connell et al. identifizierten 36 Patienten

mit einem primären intraossären Gefäßtumor. Von diesem Kollektiv sind 11 Tumore als epitheloides Hämangiom klassifiziert worden, drei davon wurden früher als low-grade Angiosarkom und eins als atypisches Hämangiom eingeschätzt [89].

Weiterhin gehen O'Connell davon aus, dass in dem Kollektiv anderer Autoren, low-grade Hämangioendotheliome sowohl vom histomorphologischen Bild, als auch aufgrund des klinischen Verlaufs in Wirklichkeit epitheloiden Hämangiomen entsprechen [89].

Ähnliche Vermutungen werden u.a. auch von Rosai und Mirra geäußert, dass unter einzelnen Kollektiven von low-grade Hämangioendotheliomen benigne epitheloide Hämangiome sein könnten [15,81,102].

Perkins et al. analysierten 78 Fälle mit der Diagnose Spindelzell-Hämangioendotheliom. Die Ergebnisse und die daraus folgenden Erkenntnisse sind etwas weiter oben bereits erwähnt [95].

Durch die histologische und radiologische Analyse der im Zeitraum von 1977 bis 2004 eingegangenen Hämangiome ist es gelungen, ein großes Kollektiv von 170 Fällen von Hämangiomen zu untersuchen. Es wurden insgesamt 50 Fälle herausgefiltert, bei denen die Diagnose Hämangiom aus verschiedenen Gründen am Ende dieser Studie geändert wurde.

Auch wurde im Hamburger Knochentumorregister ein Fall nach den aktuellen Kriterien reklassifiziert (M.-Nr.: 95/3669).

Die Fälle von Hämangiomen, die nach Abschluss der Studie im Hamburger Knochentumorregister registriert sind, haben ihre Diagnosen nach dem derzeit aktuellsten Wissenstand diese Entität betreffend erhalten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Im Zeitraum von 1977 bis 2004 waren im Hamburger Knochentumorregister 170 Fälle mit Hämangiom diagnostiziert worden. Dies macht 1,2% der primären und 3,2% der benignen Knochentumore aus.

Radiologisch wird der Tumor je nach Lokalisation gesondert betrachtet. Der osteolytische und z.T. sklerotische Charakter mit strähniger Strukturtransformation lässt in der Regel die Diagnose Hämangiom vermuten.

Histologisch lässt sich das Hämangiom in mehrere Entitäten gliedern: Man unterscheidet die weiltumige kavernöse Form, die englumige kapilläre Form, die epitheloide, teilweise großzellige Form, die arteriovenöse und die venöse Form sowie das Spindelzell-Hämangiom. Mischformen können vorkommen.

Die Studie zeigt, dass immunhistochemische Zusatzuntersuchungen die Trennung zwischen benignen und malignen Formen erleichtern können.

Weiterhin wurde das Problem der in der Literatur strittigen Klassifikationskriterien aufgegriffen und ein Überblick über die aktuellen Standards verschafft.

Bei der retrospektiven Analyse von ursprünglich 220 Fällen wurden 50 Fälle am Ende der Studie ausgeschlossen. Davon waren 32 falsch codiert und 16 Fälle aufgrund schlechter Biopsiequalität aus der Serie ausgeschlossen worden. Lediglich zwei Fälle wurden neu klassifiziert (solitäre Knochenzyste bzw. fibröse Dysplasie), was allerdings keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht. Ein Fall wurde nach den aktuellen Kriterien reklassifiziert.

Die Fälle von Hämangiomen, die nach Abschluss der Studie im Hamburger Knochentumorregister registriert sind, haben ihre Diagnosen nach dem derzeit aktuellsten Wissenstand diese Entität betreffend erhalten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, Bussolati G: Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining. *Hum.Pathol.* 1995;26:135-138.
2. Abrahams TG, Bula W, Jones M: Epithelioid hemangioendothelioma of bone. A report of two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1992;21:509-513.
3. Adler CP, Weller S, Becker A, Klumper A: [Benign bone tumors (survey of 109 clinical cases)]. *Bruns.Beitr.Klin.Chir* 1968;216:523-536.
4. Aegerter E, Kirkpatrick JA. *Orthopedic diseases.* Saunders Philadelphia 1975.
5. Baker ND, Klein MJ, Greenspan A, Neuwirth M: Symptomatic vertebral hemangiomas: a report of four cases. *Skeletal Radiol.* 1986;15:458-463.
6. Bandiera S, Gasbarrini A, De Iure F, Cappuccio M, Picci P, Boriani S: Symptomatic vertebral hemangioma: the treatment of 23 cases and a review of the literature. *Chir Organi Mov* 2002;87:1-15.
7. Been HD, Fidler MW, Bras J: Cellular hemangioma and angioblastoma of the spine, originally classified as hemangioendothelioma. A confusing diagnosis. *Spine* 1994;19:990-995.
8. Beltran J. *Musculoskeletal System.* Lippincott-Raven Philadelphia 1990.
9. Bergstrand A, Hook O, Lidvall H: Vertebral haemangiomas compressing the spinal cord. *Acta Neurol.Scand.* 1963;39:59-66.

10. Boker SM, Cullen GM, Swank M, Just JF: Case report 593: Hemangioma of sternum. *Skeletal Radiol.* 1990;19:77-78.
11. Boutin RD, Spaeth HJ, Mangalik A, Sell JJ: Epithelioid hemangioendothelioma of bone. *Skeletal Radiol.* 1996;25:391-395.
12. Braitinger S, Weigert F, Held P, Obletter N, Breit A: [CT and MRT of vertebral hemangiomas]. *Rofo* 1989;151:399-407.
13. Bruder E, Kozakewich H: [Skeletal vascular lesions in childhood and adolescence]. *Pathologie* 2004;25:311-316.
14. Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumors.* Springer Berlin Heidelberg New York. 1990.
15. Campanacci M, Boriani S, Giunti A: Hemangioendothelioma of bone: a study of 29 cases. *Cancer* 1980;46:804-814.
16. Carmody E, Loftus B, Corrigan J, O'Sullivan T, Leader M, Keeling F: Case report 759. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of bone. *Skeletal Radiol.* 1992;21:538-541.
17. Cheville JC, Terrell RB, Cohen MB: Use of proliferative markers Ki-67 (MIB-1) and proliferating cell nuclear antigen (PC10) in transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *Mod.Pathol.* 1994;7:794-800.
18. Cone RO, Hudkins P, Nguyen V, Merriwether WA: Histiocytoid hemangioma of bone: a benign lesion which may mimic angiosarcoma. Report of a case and review of literature. *Skeletal Radiol.* 1983;10:165-169.
19. Cooper PH: Is histiocytoid hemangioma a specific pathologic entity? *Am.J.Surg.Pathol.* 1988;12:815-817.
20. Delling G: [Diagnosis of bone tumors]. *Verh.Dtsch.Ges.Pathol.* 1998;82:121-132.

21. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE: Surface-based hemangiomas of bone. A review of 11 cases. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1994;233-240.
22. Ding J, Hashimoto H, Imayama S, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Spindle cell haemangioendothelioma: probably a benign vascular lesion not a low-grade angiosarcoma. A clinicopathological, ultrastructural and immunohistochemical study. *Virchows Arch.A Pathol.Anat.Histopathol.* 1992;420:77-85.
23. Djindjian M, Nguyen JP, Gaston A, Pavlovitch JM, Poirier J, Awad IA: Multiple vertebral hemangiomas with neurological signs. Case report. *J.Neurosurg.* 1992;76:1025-1028.
24. Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD: Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology* 2000;214:341-348.
25. Dorfman HD, Czerniak B. *Bone tumors.* St. Louis CV Mosby 1998.
26. Dorfman HD, Steiner GC, Jaffe HL: Vascular tumors of bone. *Hum.Pathol.* 1971;2:349-376.
27. Dorfman HD, Tsuneyoshi M, Bauer TW: (Reply to letter). *Am J Surg Pathol* 1987;11:653-654.
28. Ellis TS, Schwartz A, Starr JK, Riedel CJ: Epithelioid hemangioendothelioma of the lumbar vertebral column: case report and review of literature. *Neurosurgery* 1996;38:402-407.
29. Enjolras O, Mulliken JB: Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv.Dermatol.* 1997;13:375-423.
30. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors.* St. Louis CV Mosby 2001.

31. Esparza J, Castro S, Portillo JM, Roger R: Vertebral hemangiomas: spinal angiography and preoperative embolization. *Surg.Neurol.* 1978;10:171-173.
32. Evans HL, Raymond AK, Ayala AG: Vascular tumors of bone: A study of 17 cases other than ordinary hemangioma, with an evaluation of the relationship of hemangioendothelioma of bone to epithelioid hemangioma, epithelioid hemangioendothelioma, and high-grade angiosarcoma. *Hum.Pathol.* 2003;34:680-689.
33. Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo H, Jr.: Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1985;11:387-390.
34. Fechner RE, Mills SE. *Tumors of the bones and joints.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1993.
35. Feldman F: Case report 104. Sclerosing hemangioma of right seventh rib. *Skeletal Radiol.* 1979;4:245-248.
36. Fetsch JF, Weiss SW: Observations concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod.Pathol.* 1991;4:449-455.
37. Fletcher CD, Beham A, Schmid C: Spindle cell haemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology* 1991;18:291-301.
38. Fletcher CD: The non-neoplastic nature of spindle cell hemangioendothelioma. *Am.J.Clin.Pathol.* 1992;98:545-546.
39. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fourney J, Suki D, Ahrar K, Rhines LD, Gokaslan ZL: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J.Neurosurg.* 2003;98:21-30.

40. Fox MW, Onofrio BM: The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *J.Neurosurg.* 1993;78:36-45.
41. Frater L, Czipott Z, Fodor L: [Hemangioma of the clavicle]. *Fortschr.Geb.Rontgenstr.Nuklearmed.* 1971;115:686-688.
42. Freyschmidt J. *Knochtumoren.* Springer Berlin Heidelberg New York 1998.
43. Friedman DP: Symptomatic vertebral hemangiomas: MR findings. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1996;167:359-364.
44. Gabal AM: Percutaneous technique for sclerotherapy of vertebral hemangioma compressing spinal cord. *Cardiovasc.Intervent.Radiol.* 2002;25:494-500.
45. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA: New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine* 2001;26:1511-1515.
46. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int.J.Cancer* 1983;31:13-20.
47. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H: Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J.Immunol.* 1984;133:1710-1715.
48. Goyal M, Mishra NK, Sharma A, Gaikwad SB, Mohanty BK, Sharma S: Alcohol ablation of symptomatic vertebral hemangiomas. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 1999;20:1091-1096.
49. Graumuller S, Terpe H, Hingst V, Dommerich S, Pau HW: [An intraosseous hemangioma in the perpendicular lamina of the ethmoid bone]. *HNO* 2003;51:142-145.

50. Grote EH, Voigt K: Clinical syndromes, natural history, and pathophysiology of vascular lesions of the spinal cord. *Neurosurg.Clin.N.Am.* 1999;10:17-45.
51. Hall FM, Goldberg RP, Kasdon EJ, White AA, III: Case report 131: periosteal hemangioma of the fibula. *Skeletal Radiol.* 1980;5:275-278.
52. Heiss JD, Doppman JL, Oldfield EH: Brief report: relief of spinal cord compression from vertebral hemangioma by intralesional injection of absolute ethanol. *N.Engl.J.Med.* 1994;331:508-511.
53. Heiss JD, Doppman JL, Oldfield EH: Treatment of vertebral hemangioma by intralesional injection of absolute ethanol. *N.Engl.J.Med.* 1996;334:1340.
54. Hekster RE, Luyendijk W, Tan TI: Spinal-cord compression caused by vertebral haemangioma relieved by percutaneous catheter embolisation. *Neuroradiology* 1972;3:160-164.
55. Hekster RE, Endtz LJ: Spinal-cord compression caused by vertebral haemangioma relieved by percutaneous catheter embolisation: 15 years later. *Neuroradiology* 1987;29:101.
56. Hitzrot JM: Haemangioma cavernosum of bone. *Ann Surg* 1917;65:476-482.
57. Hoffmann RT, Jakobs TF, Wallnofer A, Reiser MF, Helmberger TK: [Percutaneous vertebroplasty (pv): indications, contraindications, and technique]. *Radiologe* 2003;43:709-717.
58. Ide C, Gangi A, Rimmelin A, Beaujeux R, Maitrot D, Buchheit F, Sellal F, Dietemann JL: Vertebral haemangiomas with spinal cord compression: the place of preoperative percutaneous vertebroplasty with methyl methacrylate. *Neuroradiology* 1996;38:585-589.

59. Kaleem Z, Kyriakos M, Totty WG: Solitary skeletal hemangioma of the extremities. *Skeletal Radiol.* 2000;29:502-513.
60. Keel SB, Rosenberg AE: Hemorrhagic epithelioid and spindle cell hemangioma: a newly recognized, unique vascular tumor of bone. *Cancer* 1999;85:1966-1972.
61. Kenan S, Bonar S, Jones C, Lewis MM: Subperiosteal hemangioma. A case report and review of the literature. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1988;279-283.
62. Kenan S, Abdelwahab IF, Klein MJ, Lewis MM: Hemangiomas of the long tubular bone. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1992;256-260.
63. Kotz R, Salzer-Kuntschik, Lechner G, Immenkamp N. *Orthopädie in Praxis und Klinik.* Thieme Stuttgart 1984.
64. Krishnan-Unni K. *Dahlin's Bone Tumors. General Aspects and Data on 11,087 Cases.* Lippincott-Raven Philadelphia 1996.
65. Lamovec J, Bracko M: Epithelioid hemangioma of small tubular bones: a report of three cases, two of them associated with pregnancy. *Mod.Pathol.* 1996;9:821-827.
66. Laredo JD, Reizine D, Bard M, Merland JJ: Vertebral hemangiomas: radiologic evaluation. *Radiology* 1986;161:183-189.
67. Laredo JD, Assouline E, Gelbert F, Wybier M, Merland JJ, Tubiana JM: Vertebral hemangiomas: fat content as a sign of aggressiveness. *Radiology* 1990;177:467-472.
68. Ledlie JT, Renfro M: Balloon kyphoplasty: one-year outcomes in vertebral body height restoration, chronic pain, and activity levels. *J.Neurosurg.* 2003;98:36-42.
69. Levin DC, Gordon DH, McSweeney J: Arteriography of peripheral hemangiomas. *Radiology* 1976;121:625-630.

70. Lewis VO, Montag AG, Simon MA: Epithelioid hemangiomas of bone: spontaneous clinical and radiographic remission. *Clin.Orthop.Relat Res.* 2003;167-172.
71. Lichtenstein L. *Bone tumors.* St. Louis CV Mosby 1977.
72. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, Bell G: Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001;26:1631-1638.
73. Ling S, Rafii M, Klein M: Epithelioid hemangioma of bone. *Skeletal Radiol.* 2001;30:226-229.
74. Madhuri V, Walter NM, Korula RJ, Nair S: Epithelioid haemangioma (benign haemangioendothelioma of bone)--a case report. *Indian J.Cancer* 1996;33:173-177.
75. Mallory FB: The results of the application of special histological methods to the study of tumors. *J Exp Med* 1908;10:575-593.
76. Marsh WR: Vascular lesions of the spinal cord: history and classification. *Neurosurg.Clin.N.Am.* 1999;10:1-8.
77. Marymont JV, Shapiro WM: Vertebral hemangioma associated with spinal cord compression. *South.Med.J.* 1988;81:1586-1587.
78. Masala S, Cesaroni A, Sergiacomi G, Fiori R, Massari F, Manenti G, Nardi P, Simonetti G: Percutaneous kyphoplasty: new treatment for painful vertebral body fractures. *In Vivo* 2004;18:149-153.
79. Masson P : Hemangioendotheliome végétant intravasculaire. *Bull Soc Anat* 1923 ;93 :517-523.

80. Mentzel T: [Hemangioendotheliomas--evolution of a concept of a heterogeneous group of vascular neoplasms]. *Verh.Dtsch.Ges.Pathol.* 1998;82:99-111.
81. Mirra JM. *Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic considerations.* Philadelphia Lea&Febiger 1989.
82. Mohan V, Gupta SK, Tuli SM, Sanyal B: Symptomatic vertebral haemangiomas. *Clin.Radiol.* 1980;31:575-579.
83. Mulder JD, Kroon HM, Schütte HE, Taconis WK. *Radiologic atlas of bone tumors.* Amsterdam Elsevier 1993.
84. Murphey MD, Fairbairn KJ, Parman LM, Baxter KG, Parsa MB, Smith WS: From the archives of the AFIP. Musculoskeletal angiomatous lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1995;15:893-917.
85. Nagao T, Kondo F, Sato T, Nagato Y, Kondo Y: Immunohistochemical detection of aberrant p53 expression in hepatocellular carcinoma: correlation with cell proliferative activity indices, including mitotic index and MIB-1 immunostaining. *Hum.Pathol.* 1995;26:326-333.
86. Nguyen JP, Djindjian M, Badiane S: [Vertebral hemangioma with neurologic signs. Clinical presentation, results of a survey by the French Society of Neurosurgery]. *Neurochirurgie* 1989;35:270-278.
87. Nguyen JP, Djindjian M, Pavlovitch JM, Badiane S: [Vertebral hemangioma with neurologic signs. Therapeutic results. Survey of the French Society of Neurosurgery]. *Neurochirurgie* 1989;35:299-8.
88. Nour SG, Aschoff AJ, Mitchell IC, Emancipator SN, Duerk JL, Lewin JS: MR imaging-guided radio-frequency thermal ablation of the lumbar vertebrae in porcine models. *Radiology* 2002;224:452-462.

89. O'Connell JX, Kattapuram SV, Mankin HJ, Bhan AK, Rosenberg AE: Epithelioid hemangioma of bone. A tumor often mistaken for low-grade angiosarcoma or malignant hemangioendothelioma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1993;17:610-617.
90. O'Connell JX, Nielsen GP, Rosenberg AE: Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. *Adv.Anat.Pathol.* 2001;8:74-82.
91. Ogose A, Hotta T, Morita T, Takizawa T, Ohsawa H, Hirata Y: Solitary osseous hemangioma outside the spinal and craniofacial bones. *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 2000;120:262-266.
92. Pandey S, Pandey AK: Osseous haemangiomas. *Arch.Orthop.Trauma Surg.* 1981;99:23-28.
93. Pavlovitch JM, Nguyen JP, Djindjian M, Mazon JJ, Piedbois P, Le Bourgeois JP: [Radiotherapy of vertebral hemangioma with neurologic complications]. *Neurochirurgie* 1989;35:296-298.
94. Pena JM, Calone JA, Ortega F, Marco A, Martinez A, Saez F: Periosteal hemangioma of left fibula. Case report 324. *Skeletal Radiol.* 1985;14:133-135.
95. Perkins P, Weiss SW: Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am.J.Surg.Pathol.* 1996;20:1196-1204.
96. Phillips FM, Todd WF, Lieberman I, Campbell-Hupp M: An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002;27:2173-2178.
97. Pope TL, Jr., Fechner RE, Keats TE: Case report 367: Hemangioma of the nasal bone. *Skeletal Radiol.* 1986;15:327-329.

98. Prein J, Remagen W, Spiessl, Uehlinger E. Tuomren im Kiefer-Gesichts-Bereich. Springer Heidelberg New York Tokio 1985.
99. Rao SB, Crawford AH: Acetabular protrusion secondary to pelvic hemangioma. A case report and review of the literature. Clin.Orthop.Relat Res. 1994;209-212.
100. Renton P, Shaw DG: Hypophosphatemic osteomalacia secondary to vascular tumors of bone and soft tissue. Skeletal Radiol 1976;1:21ff.
101. Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia WB Saunders 1995.
102. Rosai J, Gold J, Landy R: The histiocytoid hemangiomas. A unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone, and heart. Hum.Pathol. 1979;10:707-730.
103. Rosai J: Histiocytoid hemangioma. A proposal of a new entity which embraces previously described diseases of heart, blood vessels, skin, bone and other sites. J.Fla.Med.Assoc. 1980;67:190-191.
104. Rosai J: Vascular neoplasms. Am.J.Surg.Pathol. 1986;10 Suppl 1:26-31.
105. Rosai J, Gold J, Landy R: Vascular disorder. Am.J.Surg.Pathol. 1987;11:651-654.
106. Rosai J. Bone and joints. St. Louis CV Mosby 1996.
107. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Carter JR, Mapstone T, Dengel FH: Vertebral hemangiomas: MR imaging. Radiology 1987;165:165-169.
108. Schajowicz F. Histological Typing of Bone Tumors. Springer Berlin Heidelberg New York 1993.

109. Schajowicz F. Tumors and Tumor Like Lesions of Bone. Springer Berlin Heidelberg New York 1994.
110. Schmorl G: Die pathologische Anatomie der Wirbelsäule. Verh Deutsch Orthop Ges.,Kong. 1927;21:3ff.
111. Sherman RS, Wilner D: The roentgen diagnosis of hemangioma of bone. Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med. 1961;86:1146-1159.
112. Sheth D, Marcove RC, Healey J, Wilson M, Huvos AG: Intraosseous hemangioma of the talus: a case report. Foot Ankle Int. 1994;15:41-43.
113. Stenzel I, Posl M, Ritzel H, Hentz M, Werner M, Delling G: [Cell proliferation in bone tumors. Immunohistologic study of Ki-67 protein expression]. Pathologe 1996;17:56-62.
114. Stout AP: Hemangioendothelioma: a tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. Ann Surg 1943;118:445-464.
115. Sugiura I: Tibial periosteal hemangioma. Clin.Orthop.Relat Res. 1975;242-244.
116. Sung MS, Kim YS, Resnick D: Epithelioid hemangioma of bone. Skeletal Radiol. 2000;29:530-534.
117. Suss RA, Kumar AJ, Dorfman HD, Miller NR, Rosenbaum AE: Capillary hemangioma of the sphenoid bone. Skeletal Radiol. 1984;11:102-107.
118. Templin CR, Stambough JB, Stambough JL: Acute spinal cord compression caused by vertebral hemangioma. Spine J. 2004;4:595-600.
119. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, Garfin SR, Wong WH: Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. Clin.Imaging 2002;26:1-5.

120. Thomas AM, Mulligan PJ, Jones EL: Benign haemangioma of bone in a middle phalanx. *J.Hand Surg.[Br.]* 1990;15:484-486.
121. Töpfer D: Über ein infiltrierend wachsendes Hämangiom der Haut und multiple Kapillarektasien der Haut und Inneren Organe. Zur Kenntnis der Wirbelangiome, Frankfurt. *Z. Path.* 1927;36:337ff.
122. Toynebee J: An account of two vascular tumors developed in the substance of bone. *Lancet* 1845;2:676ff.
123. Tsang WY, Chan JK: The family of epithelioid vascular tumors. *Histol.Histopathol.* 1993;8:187-212.
124. Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW: Epithelioid hemangioendothelioma of bone. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am.J.Surg.Pathol.* 1986;10:754-764.
125. Unni KK, Ivins JC, Beabout JW, Dahlin DC: Hemangioma, hemangiopericytoma, and hemangioendothelioma (angiosarcoma) of bone. *Cancer* 1971;27:1403-1414.
126. Weiner SD, Leeson MC: Hemangioma of the tibia. *Orthopedics* 1990;13:1397-1400.
127. Weiss SW, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-981.
128. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin.Diagn.Pathol.* 1986;3:259-287.

129. Weiss SW, Enzinger FM: Spindle cell hemangioendothelioma. A low-grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1986;10:521-530.
130. Weiss SW: (Reply to letter). *Am J Surg Pathol* 1987;11:654.
131. Weiss SW. *Histological typing of soft tissue tumors* 1994. Springer Berlin Heidelberg New York.
132. Wenger DE, Wold LE: Benign vascular lesions of bone: radiologic and pathologic features. *Skeletal Radiol.* 2000;29:63-74.
133. Woertler K: Benign bone tumors and tumor-like lesions: value of cross-sectional imaging. *Eur.Radiol.* 2003;13:1820-1835.
134. Wold LE, Swee RG, Sim FH: Vascular lesions of bone. *Pathol.Annu.* 1985;20 Pt 2:101-137.
135. Wu KK: Intraosseous hemangioma of the foot. *J.Foot Ankle Surg.* 1994;33:314-317.

7 DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein Dank Professor Dr. Delling für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit. Sowohl die Bereitstellung seiner Präparate, der Zugriff zu seinem Knochentumorregister rund um die Uhr, als auch seine Unterstützung waren Grundvoraussetzung für das Gelingen dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. Werner bedanken, der mir bei Rückfragen immer hilfreich zur Seite stand. Besonders bei der statistischen Auswertung waren seine Hinweise sehr hilfreich.

Weiterhin gilt mein Dank Manuel Niederhagen und Björn Jobke, die mir trotz ihrer vielen Arbeit in einigen organisatorischen und fachlichen Fragen mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Besonders möchte ich mich auch bei Frau Kroker bedanken, die es immer wieder geschafft hat, mich in dem engen Terminkalender von Professor Dr. Delling unterzubringen und stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Medizinstudium erst ermöglicht haben, sowohl für ihr Vertrauen als auch ihre Unterstützung.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Husmann
Vorname	Martin
Wohnort	Hildesheimer Str. 18 44143 Dortmund
Geburtsdatum	29.11.1978
Geburtsort	Mülheim an der Ruhr
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung und Zivildienst

September 1985 – Juni 1989	Katholische Grundschule am Schildberg Mülheim an der Ruhr
September 1989 – Juni 1998	Otto- Pankok- Gymnasium Mülheim an der Ruhr
September 1998 – September 1999	Zivildienst bei der Johanniter-Unfall-Hilfe e.v. Mülheim an der Ruhr

Berufsausbildung

April 2001	Studium an der Universität Hamburg Fachrichtung: Humanmedizin
April 2003	Ärztliche Vorprüfung
Februar 2006 – Januar 2007	Praktisches Jahr an den Lehrkrankenhäusern der Universität Hamburg
April – Juni 2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (ÄAppO 2002)

Studiengebundene Praktika

2003-2005	Famulatur Universitätskrankenhaus Essen Neurochirurgie, Pathologie, Nephrologie
	Famulatur Klinikum Nord Nürnberg Anästhesiologie und Intensivmedizin
	Famulatur RWE Dortmund Arbeitsmedizin

Sonstiges

- 2000-2001 verschiedene Beschäftigungen u.a. im
Universitätskrankenhaus Essen (Pflegehelfer)
- Jan. – Feb. 2006 studentische Hilfskraft im Bereich Arbeitsmedizin
RWE Dortmund

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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:.....